

# **Die thorakoskopische onkologische Lobektomie**

## **Erarbeitung einer standardisierten Operationsmethode**

### **Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach

### **Chirurgie**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

**Frau Dr. med. Beatrix Hokschi**

geboren am 11. Mai 1964 in Radebeul

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek  
Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht am : 21. September 2001

Habilitation am : 23. April 2002

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. F.W. Schildberg  
2. Prof. Dr. med. L. Sunder-Plassmann

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Die Entwicklung einer onkologisch adäquaten thorakoskopischen Lobektomie beim Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC)</b>	<b>1</b>
1.1	Forschungsstand	1
1.2	Einführung neuer Operationstechniken in den klinischen Alltag	4
<b>2.</b>	<b>Ziel- und Fragestellung der vorliegenden Arbeit</b>	<b>6</b>
2.1	Zielstellung	6
2.2	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	7
<b>3.</b>	<b>Der operative Standard in der Therapie des NSCLC</b>	<b>8</b>
3.1	Definition der onkologischen Resektion des Primärtumors	8
3.2	Stadienorientierte Resektion des Primärtumors	9
3.2.1	Stadium I A und B	9
3.2.2	Stadium II A und B	9
3.2.3	Stadium III A	10
3.3	Limitierte operative Therapie	10
3.4	Schlußfolgerungen für die vorliegende Studie	12
3.5	Lymphknotendisektion beim Bronchialkarzinom	12
3.5.1	Lymphogene Metastasierungswege	12
3.5.2	Klinische Varianten der Lymphadenektomie	14
3.5.2.1	Systematische Lymphadenektomie	15
3.5.2.2	Lymphknoten-Sampling	15
3.5.3	Stellenwert der Lymphadenektomie	16
3.5.3.1	Technik der Lymphadenektomie in Deutschland	16
3.5.3.2	Morbidität	18
3.5.3.3	Lymphadenektomie beim Early Lung Cancer	19

3.5.3.4	Auswirkungen auf die Überlebenszeit	20
3.6	Schlußfolgerungen für die vorliegende Studie	21
<b>4.</b>	<b>Die Entwicklung der vollständig thorakoskopischen Lobektomie im Tiermodell</b>	<b>23</b>
4.1	Ziel	23
4.2	Hypothese	23
4.3	Zielkriterien	23
4.4	Wahl des Tiermodells	24
4.4.1	Anatomie der Lunge beim Schwein	24
4.5	Thorakoskopische Diessektionstechniken im Tiermodell	25
4.6	Definition der Lobektomie im Tiermodell	26
4.7	Einlungenventilation am Schwein	28
4.8	Entwicklung der vollständig thorakoskopischen Unterlappenresektion im Tiermodell	28
4.8.1	Simulation einer thorakoskopischen Unterlappenresektion im Tiermodell	28
4.8.2	Thorakoskopische Unterlappenresektion im Tiermodell	30
4.8.3	Auswertung	33
4.8.3.1	Kontrolle auf intraoperative Läsionen und Dichtigkeit des Bronchusverschlusses	33
4.8.3.2	Berstungsdruck des Bronchusstumpfes	34
4.8.3.3	Anatomiegerechte Dissektion der Präparate	34
4.8.3.4	Intraoperative Komplikationen	34
4.8.4	Ergebnisse	35
4.9	Diskussion	36

<b>5.</b>	<b>Die thorakoskopische Lobektomie mit systematischer regionaler Lymphadenektomie. Chirurgisch-anatomische Untersuchungen am Leichenmodell</b>	<b>39</b>
5.1	Notwendigkeit der chirurgisch-anatomischen Untersuchungen	39
5.2	Ziele	40
5.3	Zielkriterium	40
5.4	Hypothese	40
5.5	Material und Methodik	41
5.6	Intraoperative Komplikationen	42
5.7	Standardisierte vollständig thorakoskopische Lobektomie	42
5.7.1	Standardisierte thorakoskopische Lobektomie mit selektiver Versorgung der Hilusstrukturen	42
5.7.1.1	Lagerung und Trokarpositionen	42
5.7.1.2	Unterlappenresektion	43
5.7.1.3	Oberlappenresektion	48
5.7.1.4	Mittellappenresektion	51
5.7.1.5	Systematische regionale Lymphadenektomie	52
5.7.1.6	Ergebnisse	55
5.7.2	Standardisierte thorakoskopische Lobektomie mit simultaner Versorgung der (SIS-Lobektomie)	56
5.7.2.1	Ergebnisse	59
5.8	Diskussion	61
<b>6.</b>	<b>Einführung des thorakoskopischen Operationsverfahrens in die Klinik (Pilotstudie)</b>	<b>66</b>
6.1	Ziel	66
6.2	Hypothese	66
6.3	Zielkriterien	66

6.4	Ein- und Ausschlußkriterien	67
6.5	Operationstechniken	68
6.6	Patientenrekrutierung	69
6.6.1	Anzahl der aufgenommenen Patienten	69
6.6.2	Peri- und Postoperatives Management	69
6.6.3	Statistische Analyse	72
6.7	Ergebnisse	72
6.7.1	Komplikationen / Morbidität	72
6.7.1.1	Intraoperative Komplikationen / Blutverlust	72
6.7.1.2	Postoperative Komplikationen / Morbidität / Letalität	72
6.7.2	Operationszeiten	73
6.7.3	Stationäre Verweildauer	74
6.7.4	Anzahl der resezierten Lymphknoten	74
6.7.5	Histologie und Tumorstadien	74
6.7.6	Postoperative Lungenfunktionsmessung	76
6.7.7	Postoperativer Analgetikaverbrauch und Schmerzintensität	78
6.7.8	Postoperative Laborwerte	79
6.7.8.1	Immunologische Parameter	79
6.7.8.2	Entzündungsparameter	79
6.7.9	Follow-Up	81
6.8	Diskussion	82
6.8.1	Komplikationen und Morbidität nach thorakoskopischen Resektionen	82
6.8.2	Onkologische Sicherheit und Radikalität	86
6.8.3	Pulmonale postoperative Dysfunktionen	89
6.8.4	Schmerzsensationen nach Thorakoskopie und Thorakotomie	92

6.8.5	Immunologische Reaktionen und Entzündungsparameter postoperativ	96
6.8.6	Kosten der minimal-invasiven Thoraxchirurgie	97
6.8.7	Anatomische und Technische Voraussetzungen für die Thorakoskopie	98
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>102</b>
<b>8.</b>	<b>Ausblicke</b>	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>Literatur</b>	<b>104</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>120</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>121</b>

# **1. Die Entwicklung einer onkologisch adäquaten thorakoskopischen Lobektomie beim Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom**

## **1.1 Forschungsstand**

Minimal-invasive Operationen in der onkologischen Chirurgie müssen bei kurativer Zielsetzung ein der konventionellen Chirurgie vergleichbares Ergebnis erzielen. Obwohl die wissenschaftlichen Prinzipien einer strukturierten Erprobung neuer Operationstechniken nach den strengen Regeln der „Good Clinical Practice“ auch in der Chirurgie allgemein anerkannt sind, wurden seit Beginn der 90er Jahre minimal-invasive Operationsmethoden zur Therapie des Bronchialkarzinoms eingeführt, ohne vorher sicherzustellen, daß sie hinsichtlich der onkologischen Sicherheit und Radikalität der konventionellen Operationsmethode ebenbürtig sind (12; 19; 27; 88; 91; 131; 134). Die zur Zeit maßgeblichen Studien weisen insbesondere die folgenden Mängel auf:

1. Das operative Vorgehen ist uneinheitlich (Tabelle 1). Ein Vergleich auf internationaler Ebene ist nicht möglich. Die fehlende Standardisierung des Operationsverfahrens führt zu einem Nebeneinander mehrerer Begriffe und Techniken der minimal-invasiven Thoraxchirurgie, von denen allerdings nur die videothorakoskopische Hilusdissektion den an ein minimal-invasives Verfahren zu stellenden Ansprüchen gerecht wird (Tabelle 2). Die in der Literatur vorrangig als minimal-invasiv ausgegebene Operationstechnik, bei welcher zusätzlich zu den Trokarinzisionen großzügige intercostale Zugänge („access“ oder „utility thoracotomy“) zum Einsatz kommen, stellt dabei *keinen* minimal-invasiven Eingriff im eigentlichen Sinne dar. Sie ist daher zutreffender als ein *video-assistierter* thoraxchirurgischer Eingriff (VATS) zu bezeichnen (29; 36; 51; 57; 60; 75; 79; 84; 92; 109; 113; 130; 146; 161).

Tabelle 1: Thorakoskopisch / video-assistiert durchgeführte Lobektomie beim Bronchialkarzinom - eine Zusammenstellung der in der Literatur aufgeführten operativen Variationen (12; 19; 36; 51; 59; 60; 77; 89; 114; 132; 145; 146; 147)

Autoren	„utility-thoracotomy“ *	zusätzliche Trokarstellen	Operationsverfahren	Konventionelle Instrumente	ENDO-GIA / TA **
Kirby	6-8	2	VATS	Ja (u.a. Ligaturen)	Endo-GIA (ohne Klinge) TA 30
Roviaro	3-4	3-4	VATS	Satinsky-Klemme	Endo-GIA, TA 55
Walker	5-7	3	VATS	Touffier-Retraktor	Endo-GIA 30
McKenna	6	3	VATS	k.A.	Endo-GIA
Giudicelli	5 (subkutan bis 10)	keine genauen Angaben	VATS	Ja	Endo-GIA
Casadio	4-5	2	VATS	Ja	k.A.
De Letter	8-10	3	VATS	Ja	Endo-GIA
Lewis	4-5	2	VATS / SIS – Lobektomie	Ja	TA 60 / Gummibandligatur
Yim	5-8	3	VATS	Ja	Endo-GIA
Stamatis	Teilweise	4	VATS / Thorakoskopisch	Ja	Endo-GIA 30, Endopath 35***, TA
Kaseda	5-8	3	VATS	Ja	Endo-GIA, Roticulator, prox. Ligatur der Gefäße
Iwasaki	5	keine genaue Angaben	VATS	k.A.	k.A.

\* Größenangaben in cm

\*\* Instrumente zum Absetzen der Hilusgefäße

\*\*\* Fa. Ethicon



Tabelle 2: Operationsverfahren zur minimal-invasiven Lobektomie (90; 92; 132; 163)

Operationsverfahren	Beschreibung
Videothorakoskopische Hilusdissektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Operationsfeld nur über Monitor einzusehen</li> <li>-alle Präparationen erfolgen ausschließlich mit endoskopischen Instrumenten</li> <li>-Schnitterweiterung zur Präparatebergung erst zum Ende der Operation (zum Bergen des Präparates)</li> </ul>
Video-assistierte Minithorakotomie = VATS	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anlage einer „utility thoracotomy“ oder „access-thoracotomy“ zusätzlich zu den Trokarinzisionen</li> <li>-dadurch Möglichkeit der Zuhilfenahme von Rippensperrern und konventionellem Instrumentarium</li> <li>-manuelle Palpation des Gewebes durch die (kleine) Thorakotomie</li> </ul>
Simultaneous Individual Stapling (SIS-Lobektomie) nach Lewis	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hilusunterbindung erfolgt ohne vorherige selektive Darstellung und Präparation der Gefäße und des Bronchus en bloc mit einem Stapler</li> <li>-immer Anlage einer Minithorakotomie</li> </ul>

2. Von den Autoren wird Sicherheit in onkologischer Hinsicht lediglich suggeriert. Die Zahl der entfernten Lymphknoten wird als Kriterium benutzt, um das Ausmaß der thorakoskopischen Resektion im Vergleich zur konventionellen Operationsmethode zu bestimmen (50; 64; 93). Dem muß man entgegenhalten, daß die Zahl der Lymphknoten allein noch kein Beleg dafür ist, daß die Resektion bei dem individuellen Patienten *tatsächlich* onkologisch adäquat vorgenommen wurde.

Ebenso unsystematisch verfahren Arbeiten, die zum Teil retrospektiv anhand von Überlebensdaten eine onkologische Gleichwertigkeit des neuen Operationsverfahrens schlußfolgern (91; 137).

Die R0-Resektion stellt einen wichtigen Einflußfaktor für die Prognose operierter Bronchialkarzinome dar (140). Somit muß nicht nur die prinzipielle Durchführbarkeit dieser neuen Operationstechnik nach einem zu entwickelnden *standardisierten* Vorgehen, sondern auch ihre *onkologische Adäquatheit* im Vergleich zum etablierten konventionellen Operationsverfahren gezeigt werden.

## 1.2 Die Einführung neuer Operationstechniken in den klinischen Alltag

Die Einführung neuer medikamentöser Therapien in den klinischen Alltag ist seit vielen Jahren exakten Regeln unterworfen. Die verschiedenen Phasen der Evaluation neuer Pharmaka (Tabelle 3) können auch auf die Entwicklung neuer Operationsverfahren, wie der thorakoskopischen Lobektomie, übertragen werden:

Phase I: Entwicklung der Operationstechnik in tierexperimentellen Untersuchungen; Nachweis ihrer onkologischen Adäquatheit in chirurgisch-anatomischen Studien (Leichenmodell) (95).

Phase II: Erprobung der neuen Operationstechnik an einer begrenzten Patientenzahl zur Bestimmung möglicher Vorteile der neuen Methode nach definierten Endpunkten.

Phase IIIa: Vergleich der Kurzzeitergebnisse nach thorakoskopischen und konventionellen Resektionen beim Bronchialkarzinom.

Phase IIIb: Vergleich der Langzeitergebnisse nach thorakoskopischen und konventionellen Resektionen beim Bronchialkarzinom (40).

Für die Phase I liegen nur einzelne Untersuchungen zur thorakoskopischen Lobektomie in Tiermodellen vor (13; 48; 63). Chirurgisch-anatomische Studien an menschlichen Leichnamen zur gleichen Operationsmethode existieren dagegen überhaupt nicht.

Tabelle 3: Vergleich der wissenschaftlichen Phasen bei der Erprobung neuer Pharmaka und der Einführung neuer Operationstechniken zur Behandlung onkologischer Erkrankungen

Phase	Pharmaka	Operationstechnik
Phase I	Tierversuch Feststellung des therapeutischen Effekts und Toxizität	Tierversuch / chir. anatom. Studien Entwicklung der neuen Operationstechnik
Phase II	Feststellung der Effek- tivität verschiedener Dosen	Erprobung der neuen Technik zur Bestimmung möglicher Vorteile der neuen Methode nach definierten Endpunkten
Phase III	Prospektiv randomisierte Studie zum Nachweis der Überlegenheit des neuen Pharmakons	Prospektiv randomisierte Studie zum Nachweis der Überlegenheit der neuen Operationstechnik
IIIa		Untersuchung kurzfristiger Unterschiede
IIIb		Untersuchung der Langzeitergebnisse (Rezidivquote, Überlebensrate)
Phase IV	Überwachungsstudie zum Nachweis seltener	Überwachungsstudie zum Nachweis seltener Nebenwirkungen

## **2. Ziel- und Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

### **2.1 Zielstellung**

Die vorliegende Arbeit hat die Entwicklung einer onkologisch adäquaten thorakoskopischen Lobektomie zur Aufgabe. Die dazu notwendige wissenschaftliche Evaluation muß in mehreren Schritten erfolgen. Zunächst wird der aktuelle operative Standard der konventionellen Chirurgie beim Bronchialkarzinom in der Literatur dargestellt. Auf dieser Grundlage wird die thorakoskopische Resektion inklusive Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom definiert. Dieser Standard dient als Vorlage für die Entwicklung der minimal-invasiven Chirurgie im Tier- und Leichenmodell.

Im ersten Schritt der Phase I wird anhand tierexperimenteller Arbeiten untersucht, ob und unter welchen technischen Voraussetzungen eine thorakoskopische Lobektomie vollständig minimal-invasiv durchführbar ist. Die anschließenden chirurgisch-anatomischen Untersuchungen evaluieren, inwieweit die erarbeitete thorakoskopische Technik den onkologischen Prinzipien, insbesondere der Lymphadenektomie Rechnung trägt. Diese Phase stellt die Grundvoraussetzung für eine weitere Evaluierung der erarbeiteten Ergebnisse in der sich anschließenden Phase II dar. In den chirurgisch-anatomischen Studien wird die hinsichtlich ihrer Radikalität umstrittene SIS-Lobektomie ebenfalls Gegenstand der Untersuchungen sein. Bisher liegt auch zu diesem Verfahren keine wissenschaftliche Evaluation vor. Kritiker der Operationsmethode berufen sich auf mögliche Lymphknoten- und Parenchymreste am abgesetzten Hilus und inadäquates onkologisch-operatives Vorgehen (132).

In der Phase II werden die erarbeiteten standardisierten Verfahren in einer ersten Pilotphase (nicht randomisierte Kohorten) in die Klinik eingeführt. Die Erprobung der erarbeiteten Technik in der Klinik dient der Überprüfung auf Morbidität und Mortalität im Vergleich zur konventionellen Operationsmethode und der Überführung in randomisierte Studien zum Nachweis relevanter Unterschiede im Frühverlauf (Phase IIIa) und Spätverlauf (Phase IIIb).

## 2.2 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Es ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

- a) Wie ist eine onkologisch adäquate Resektion beim Bronchialkarzinom aktuell definiert ? (Abschnitt 3)
- b) Tiermodell: Ist eine komplett thorakoskopische Lobektomie, d.h. ohne utility oder access-thoracotomy und ohne Einsatz konventioneller Instrumente durchführbar ? Welches Instrumentarium wird benötigt ? Sind die zur Verfügung stehenden endoskopischen Instrumente adäquat ? Wieviel Trokarinzisionen an welchen Stellen sind erforderlich ? Kann der Hilusbereich sicher mit einem Endo-Stapler abgesetzt werden ? (Abschnitt 4)
- c) Anatomisch-chirurgische Studie: Erfüllt die im Tierexperiment entwickelte thorakoskopische Lobektomie die eingangs definierten Anforderungen an eine onkologisch adäquate Resektion inklusive der Lymphadenektomie im Leichenmodell ? Wo sind die Trokare zu plazieren ? Ist der Hilus in Abhängigkeit vom gewählten Dissektionsverfahren (selektive oder simultane Hilusdissektion) sicher und radikal zu versorgen ? (Abschnitt 5)
- d) Klinik: Kann die entwickelte, standardisierte thorakoskopische Lobektomie von einem durch Tierversuche und anatomisch-chirurgische Studien geschulten Operationsteam mit gleicher postoperativer Komplikationsrate durchgeführt werden wie eine konventionelle Lobektomie ? Bietet die minimal-invasive Chirurgie dazu noch postoperative Vorteile für den Patienten im Vergleich zur konventionellen Operationsmethode, die die Planung einer randomisierten Studie rechtfertigen ? (Abschnitt 6)

### **3. Der operative Standard in der Therapie des NSCLC**

#### **3.1 Definition der onkologischen Resektion des Primärtumors**

Das Ziel der chirurgischen Intervention in der Therapie des Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer = NSCLC) ist die komplette Resektion des Primärtumors (R0-Resektion). Nur Patienten, bei denen die Erfüllung dieser Bedingung gemäß der präoperativen Diagnostik gewährleistet scheint, sollten einer chirurgischen Therapie zugeführt werden. In der Realität weisen bis zu 70 % der Patienten mit einem neudiagnostizierten Bronchialkarzinom bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf, in dem eine Operation nicht mehr möglich ist oder sinnvoll erscheint (21).

In Deutschland wurden die onkologischen Leitlinien für das Bronchialkarzinom im Rahmen der konventionellen Thoraxchirurgie von der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie bzw. der Deutschen Krebsgesellschaft erarbeitet (Leitlinien der AWMF [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften], Leitlinien-Register Nr. 010/001 und 032/007; Deutsche Krebsgesellschaft, Qualitätssicherung in der Onkologie-Interdisziplinäre Leitlinien 1999: Diagnose und Therapie maligner Erkrankungen, München, Bern, Wien, New York 1999, 71 ff). Die onkologische Resektion eines Bronchialkarzinoms umfaßt danach:

- die Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumonektomie,
- Manschettenresektionen (sleeve lobectomy),
- die erweiterten Resektionen (z. B. Brustwand, Herzbeutel, Bifurkation etc.) sowie
- bei kurativer Intention die systematische regionäre Lymphadenektomie.

Das Ausmaß der Resektion – immer als Monoblockresektion mit primärer Unterbindung der Versorgungsgefäße angestrebt – wird durch die periphere oder zentrale Lage sowie die Ausdehnung des Primärtumors bestimmt. Die pathohistologische Überprüfung (Schnellschnitt) der Absetzungsränder – insbesondere des Bronchusschnitttrandes – ist obligat. Tumorfilierte Schnittländer sollten eine Nachresektion bedingen, um der Entstehung eines Lokalrezidives vorzubeugen (22; 35).

Neben der kurativen Zielsetzung kommen chirurgische Maßnahmen mit palliativer Intention zum Einsatz. Indikationen dazu sind Tumorblutungen, poststenotische Komplikationen, unbeeinflussbare Schmerzen bei Tumoreinbruch in die Brustwand nach Versagen anderer Therapieverfahren sowie eventuell bei Metastasen (z. B. pathologische Frakturen bei tumorassoziierten Osteolysen im Bereich der Extremitäten). Palliative operative Maßnahmen erfolgen häufig kombiniert mit einer Strahlentherapie, Stentimplantationen und anderen Verfahren.

### 3.2 Stadienorientierte Resektion des Primärtumors

#### 3.2.1 Stadium I A und B

Im Stadium I (T1N0M0, T2N0M0) besteht in ca. 90–95 % der Fälle Operabilität, wobei für das Langzeitüberleben der histologische Typ des Karzinoms mit entscheidend ist (21; 126).

Die Leitlinien der AWMF fordern bei auf einem Lungenlappen beschränkten Karzinom eine Lobektomie mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm. Als weitere operative Eingriffe kommen in Frage: Obere bzw. untere Bilobektomie bei lappenübergreifenden Tumoren sowie bei Ostiumtumoren mit Annäherung oder Übergreifen auf den distalen Bronchus intermedius, Manschettenresektionen, Pneumonektomie sofern angeführte Verfahren nicht zur kurativen Entfernung des Tumors führen. Segmentresektionen sowie Keilresektionen sollten nur im Ausnahmefall angewandt werden (s. auch Abschnitt zur limitierten chirurgischen Therapie). Die kurative Operation schließt die möglichst vollständige Dissektion der regionären ipsilateralen Lymphknoten (Station 2, 3, 4 beidseits, 5 links, 6 links, 7, 8 beidseits, 9, 10 beidseits, 11 und 12) ein.

#### 3.2.2 Stadium II A und B

Dieses Stadium (T1N1M0, T2N1M0 / T3N0M0) umfaßt Bronchialkarzinome mit Metastasierung in die bronchopulmonalen und hilären Lymphknoten ohne Infiltration der mediastinalen Lymphknoten. Operabilität besteht in bis zu 80 % der Fälle. Das operative Vorgehen entspricht den Leitlinien der AWMF für das Stadium I (s. 3.2.1).

Das Stadium I und teilweise das Stadium II können für eine thorakoskopische Resektion in Betracht gezogen werden.

### 3.2.3 Stadium III A

Die Operabilität sinkt in diesem Stadium (T3N1M0, T1-3N2M0) auf ca. 55 %. Es werden restriktivere Operationsindikationen v.a. bei eingeschränkter Lungenfunktion, Alter über 70 Jahren sowie bei Lymphknotenmetastasen mit Kapseldurchbruch im oberen Mediastinum gesehen. Da der Tumor meist direkte Infiltrationen zum Umgebungsgewebe aufweist und eine Resektion oft nur als Manschettenresektion erfolgen kann, ist hier eine thorakoskopische Operationsindikation nicht gegeben. Gleiches gilt für das Stadium IIIB und IV.

### 3.3 Limitierte operative Therapie

In den letzten Jahren wurde zunehmend diskutiert, ob eine limitierte operative Intervention (anatomische Segmentresektion bzw. wedge-resection) v.a. beim Bronchialkarzinom im Stadium I gerechtfertigt ist. In der Literatur finden sich zum Teil sehr widersprüchliche Ergebnisse. Das T1N0-Karzinom der Lunge scheint dabei keine uniforme Entität darzustellen, womit die unterschiedlichen Ergebnisse der zahlreichen Studien erklärt werden könnten. Während Tsubota et al. für die sublobare und lobare Resektion bei einem Bronchialkarzinom unter 2 cm Größendurchmesser identische 5-Jahres Überlebensraten eruierten, konnten andere Studiengruppen dieses Ergebnis nicht bestätigen. Ginsberg et al. führten in den 80er Jahren eine prospektiv-randomisierte Studie zur Lobektomie vs. Segmentectomy beim Stadium I-Bronchialkarzinom durch. Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebenszeiten wurden keine Unterschiede festgestellt. Allerdings traten in der Gruppe der limitierten Resektionen doppelt soviel lokoregionäre Rezidive auf. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Warren et al. (28; 47; 55; 62; 65; 71; 74; 77; 82; 104; 127; 128; 142; 152; 155; 156). Eine Auswahl an Studien zur limitierten Resektion beim Bronchialkarzinom ist in der Tabelle 4 zusammengestellt.



Tabelle 4: Limitierte Chirurgie beim Bronchialkarzinom (28; 47; 62; 65; 82; 142; 152)

Autor	Jahr	Tumorstadium	n	n		Rezidivraten %		Überlebenszeit
				Segment.	Lobektomie	Segment.	Lobektomi	
Hoffmann	1980	Stadium I-IV	145	33	112	-		26 % vs. 25 % 5-JÜR
Warren	1994	-	173	68	105	22,7	vs. 4,9 *	signif. Vorteil für Lobektomie **
Ginsberg Lung Cancer Study Group (multizenter)	1995	T1N0M0	247	122	125	17,2	vs. 6,4 *	keinen signif. Vorteil für Lobektomie
Landreneau	1996	T1N0M0	219	102***	117	40,0	vs. 9,0 *	keine Vorteile für Lobektomie
Kodama	1997	T1N0M0	140	63	77	13,0	vs. 1,3 *	k.A.
Endo	1998	Occultes bronchiales PE- Ca	105	105		k.A.		akzeptabel bei kleinsten Tumoren
Tsubota	1998	T1N0-2M0-1	55	55	27****	1,8		91 % vs. 89 % 5-JÜR****

- \*  
signifikanter Unterschied
- \*\*  
mit Ausnahme Tumoren > 2,0 < 3,0 cm Durchmesser
- \*\*\*  
42 konventionelle Segmentektomien und 60 Segmentektomien mit  
VATS-Technik
- \*\*\*\*  
retrospektiver Vergleich mit einem „historischen“ Patientengut  
(n=27)
- k.A.  
keine Angaben
- 5-JÜR  
5-Jahres-Überlebensrate
- PE-Ca  
Plattenepithel-Karzinom

### 3.4 Schlußfolgerungen für die vorliegende Studie

Es gibt bis heute keine Studie, die den Vorteil oder auch den Nachteil einer limitierten Resektion beim Bronchialkarzinom nachhaltig belegen würde. Deshalb kann aus den bisher vorliegenden Daten der Literatur nur ein vorläufiges Fazit gezogen werden: Eine extensive Operation bedingt beim Bronchialkarzinom allem Anschein nach nicht unbedingt eine bessere Überlebensrate (78). Demgegenüber ist die limitierte Resektion mit dem Risiko der höheren Rezidivrate verbunden.

Inwieweit sich die limitierte Resektion in den Therapieleitlinien für das Bronchialkarzinom durchsetzen wird, müssen prospektiv-randomisierte Studien mit einer ausreichenden Patientenzahl im Langzeitverlauf zeigen. Bis dahin muß die limitierte Resektion zunächst vor allem Hochrisiko-Patienten (eingeschränkte Lungenfunktion, schlechter Allgemeinzustand) sowie entsprechenden klinischen Studien vorbehalten bleiben (128; 141).

Aus diesen Gründen werden für die vorliegende Arbeit als verbindliche operative Therapieoptionen beim Bronchialkarzinom entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie die unter 3.1 dargelegten Resektionsformen (Lobektomie, Bilobektomie, Pneumonektomie) angesehen. Für eine thorakoskopische Lungenresektion kommen nach dem derzeitigen Erkenntnisstand allerdings nur periphere Karzinome ohne Infiltration der Wandstrukturen in Frage, d. h., Bronchialkarzinome der Stadien I und II (90). Für diese Patienten wird in der Regel eine Lobektomie die Therapie der Wahl sein. Aus diesem Grund werden sich die Untersuchungen in dieser Arbeit *ausschließlich* auf die Entwicklung einer standardisierten, komplett thorakoskopischen, onkologisch adäquaten Lobektomie mit Lymphadenektomie konzentrieren.

### 3.5 Lymphknotendissektion beim Bronchialkarzinom

#### 3.5.1 Lymphogene Metastasierungswege

Aus chirurgischer Sicht ist die Unterteilung des pulmonalen Lymphsystems in die pulmonalen und hilären Lymphknoten sowie die mediastinalen Lymphknoten erforderlich (Abb. 1). Während am häufigsten tracheobronchiale und mediastinale Lymphknoten befallen sind, findet sich eine Beteiligung abdominalen Lymphknoten

noch in 20 %, zervikaler Lymphknoten in 17 %, axillärer bzw. supraclaviculärer Lymphknoten in 7 %, respektive 4 % der Fälle (23; 105; 118).

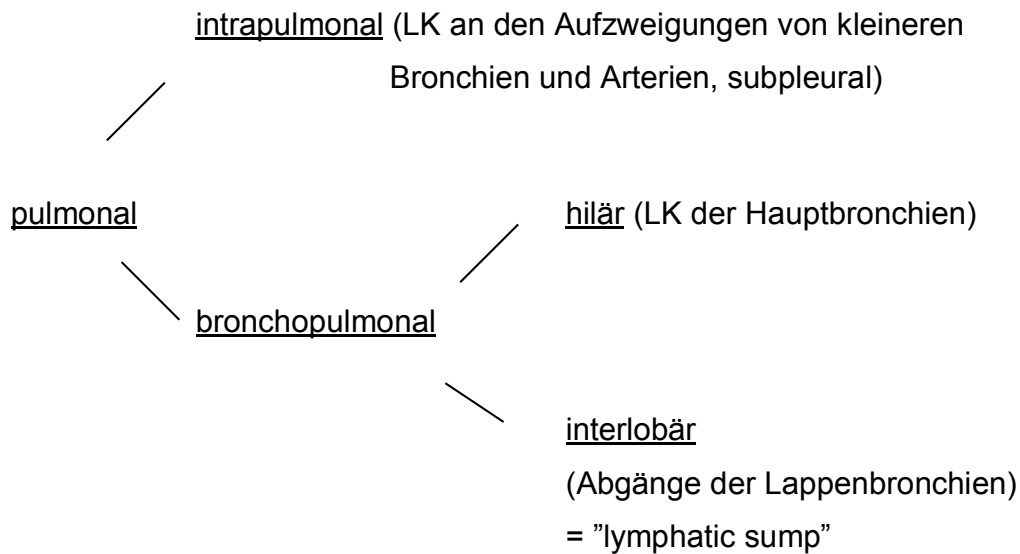


Abb. 1: Schematische Darstellung der pulmonalen Lymphknotenstationen (in Anlehnung an 118)

Die grundsätzlichen Metastasierungswege beim Bronchialkarzinom werden bereits in älteren Arbeiten beschrieben und sind spätestens seit den Untersuchungen von Rouvière 1932 Gegenstand intensiver Forschung (45; 118). Sauerbruch beschreibt bereits 1920 zwar eine "regelmäßige ... Beteiligung der Lymphdrüsen des Hilus und oft auch der des Mediastinums" beim "Lungenkarzinom", macht aber keine Angaben zu einer aus dieser Kenntnis resultierenden Lymphknotenresektion (117).

1981 publizieren Hata et al. ihre in-vivo-Untersuchungen zur Lymphdrainage des Bronchialsystems beim Menschen (43). Folgende Drainagewege lassen sich den Autoren zufolge feststellen:

1. Vom rechten Oberlappen geht ein Hauptdrainageweg zu den ipsilateralen Lymphknoten des oberen Mediastinum, der dabei partiell die Bifurkation und auch die kontralateralen oberen Lymphknotenstationen tangiert. Schirren et al. zeigen in ihren anatomischen Untersuchungen eine zusätzliche Metastasierung auch in das untere Mediastinum.

2. Die Lymphe aus dem Mittellappen wird zunächst in den bronchopulmonalen Lymphknoten am Abgang des Mittellappenbronchus gefiltert und dann den Bifurkationslymphknoten zugeführt. Von dort erfolgt dann der weitere Abfluß sowohl über die rechten als auch über die linken paratrachealen Lymphknoten.

3. Der Lymphabfluß aus dem rechten Unterlappen erfolgt via bronchopulmonale Lymphknoten oder über die Lymphknoten des Lig. pulmonale bzw. paraösophageal zu den Bifurkationslymphknoten, von wo aus wiederum eine beidseitige Verteilung paratracheal zu verzeichnen ist.

4. Die Lymphe des linken Oberlappens wird nach mediastinal in die linken tracheobronchialen Lymphknoten bzw. die Bifurkationslymphknoten geleitet. Ein großer Anteil der Lymphe gelangt jedoch direkt über die Lymphknoten am Lig. Botalli zu den paraaortalen Lymphknotenstationen, wird danach zu den paratrachealen Lymphknoten geleitet, um schließlich in den linken Venenwinkel zu münden. Auch hier ist über die Bifurkationslymphknoten eine Kreuzung zur kontralateralen Seite möglich.

5. Die Lymphe aus dem linken Lungenunterlappen fließt über die bronchopulmonalen Lymphknoten am Abgang des Unterlappenbronchus und über die Lymphknoten am Lig. pulmonale in die Bifurkationslymphknoten und von dort aus weiter in die ipsi- und kontralateral gelegenen paratrachealen Lymphknoten. Auch der Lymphabfluß aus dem linken Unterlappen kann direkt über die Botalli-Lymphknoten zu den paraaortalen Lymphknotenstationen erfolgen.

Daten zum Metastasierungsmuster beim Bronchialkarzinom unterschiedlicher Lokalisation und verschiedenen Stadiums liegen auch in mehreren (retrospektiven) Studien vorrangig der letzten 10 Jahre vor (4; 23; 99; 111; 120; 126; 143).

### 3.5.2 Klinische Varianten der Lymphadenektomie

Es existieren in der Literatur verschiedene Termini zum Beschreiben der Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom: Sampling, systematische Lymphadenektomie, radikale Lymphadenektomie, mediastinale Lymphadenektomie, systematisches Sampling. Alle diese Begriffe beschreiben in der Regel nur ungenau

das Ausmaß der Lymphknotenresektion. Im Zweifelsfall muß daher immer die jeweilige Originalpublikation herangezogen werden (23).

#### 3.5.2.1 Systematische Lymphadenektomie

Auf dem International Workshop on Intrathoracic Staging in London 1996 (International Association for Study of Lung Cancer) wurde eine Definition zur systematischen Lymphknotendisektion beim Bronchialkarzinom vorgeschlagen: Dissektion und Exploration der mediastinalen, hilären und lobären Lymphknoten in systematischer Weise (37).

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie beinhaltet die systematische Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom die möglichst *vollständige* Dissektion der *regionären ipsilateralen* Lymphknoten (Station 2, 3, 4 beidseits, 5 links, 6 links, 7, 8 beidseits, 9, 10 beidseits, 11 und 12).

#### 3.5.2.2 Lymphknoten-Sampling

Für Bollen et al. ist das „Lymphknoten-Sampling“ beim Bronchialkarzinom lediglich eine Entfernung *palpatorisch* suspekter Lymphknoten. Dagegen wird der Begriff des Sampling bei Martini et al. anders definiert: Entnahme *jeder* möglicherweise infiltrierten ipsilateralen Lymphknotenstationen sowie der Bifurkations-Lymphknoten. En-bloc sollen laut Martini et al. generell alle Lymphknoten paratracheal, subcarinal, aus dem unteren hinteren Mediastinum und dem aortopulmonalen Fenster reseziert werden. Dagegen werden die Lymphknoten präcaval und präaortal nur bei Verdacht extirpiert, was auch für die Lymphknoten des linken oberen Mediastinums gilt (9; 86).

Der Stellenwert des Lymphknoten-Sampling und der systematischen Dissektion ist Gegenstand verschiedener Studien. Bollen et al. untersuchen 1993 in einer retrospektiven Analyse die Wertigkeiten von mediastinaler Lymphknotendisektion und systematischen Samplings. In einer prospektiv-randomisierten Studie vergleichen Izbickei et al. die mediastinale Lymphknotendisektion und das systematische mediastinale Sampling hinsichtlich ihres Einflusses auf die Rezidiv- und Überlebensrate beim Bronchialkarzinom. In dieser Studie wird u.a. in der Modifikation der Technik von Martini und Flehinger das

anteriore Mediastinum (Thymektomie) immer in die Dissektion einbezogen. Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, daß unabhängig vom Verfahren der Anteil an diagnostizierten N1 und N2-Situationen gleich hoch ist (9; 52; 53).

Die LCSG befürwortet das systematische Lymphknoten-Sampling, das nach ihrer Definition die Entnahme von Lymphknotenproben an verschiedenen, festgelegten Stellen des Mediastinums und der bronchopulmonalen Ebene beinhaltet (83). Motta et al. stellen 1999 außerdem fest, daß die Mehrheit der westlichen Chirurgen sowieso das „leichtere“ aber insgesamt weniger akkurate Lymphknotensampling bevorzugt (94).

### 3.5.3 Stellenwert der Lymphadenektomie

#### 3.5.3.1 Technik der Lymphadenektomie in Deutschland

Passlick und Thetter führten 1997 an 90 thoraxchirurgischen Einrichtungen in Deutschland eine Erfassung zur Frage der Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom durch (105). In die Auswertung konnten 61 Fragebögen eingehen. Demnach benutzt die Mehrheit der Einrichtungen (43%) das Dokumentationssystem der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und der Gesellschaft für Pneumologie (THG-Schema) (Abb. 2 a). 23 % verwenden das Schema nach Naruke (Abb. 2b), von weiteren 25 % wird eine individuelle Benennung der Lymphknoten vorgenommen. Eine mediastinale Lymphadenektomie wird von 73,8 % der Kliniken durchgeführt, von 24,6 % der Kliniken nur bei Verdacht auf eine Tumordinfiltration. Auch hinter dem Begriff der mediastinalen Lymphknotendissektion verbergen sich hier unterschiedliche Vorgehensweisen: 41 % der Kliniken führen eine systematische En-bloc-Resektion aus, 59 % nehmen nur ein „Sampling“ vor. Dabei beruhen die Kriterien für verdächtige Lymphknoten in 64,9 % auf dem intraoperativen Befund, 2,9 % der Kliniken verlassen sich auf das CT-Ergebnis, bei 29,7 % der Einrichtungen erfolgt eine Kombination beider Befunde. Die leichter zugänglichen Lymphknoten des tracheobronchialen Winkel, des Lig. Pulmonale sowie der Trachealbifurkation werden bei 62–75 % der Kliniken routinemäßig entfernt. Paratracheale, paraösophageale, subaortale sowie im vorderen Mediastinum gelegene Lymphknoten werden nur bei 32–55 % der Einrichtungen

regelmäßig entnommen. Hier dominiert die Resektion der Lymphknoten bei makroskopischem Aspekt für metastatischen Befall.

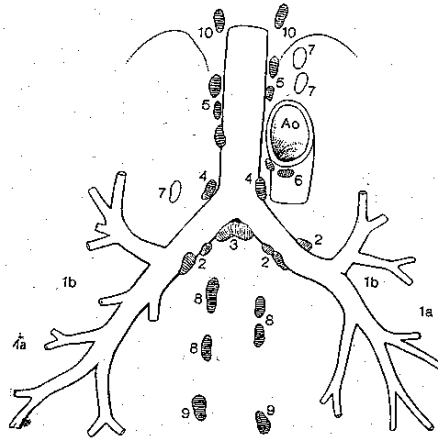


Abb. 2a: Lymphknotendokumentation nach THG  
(aus 105)

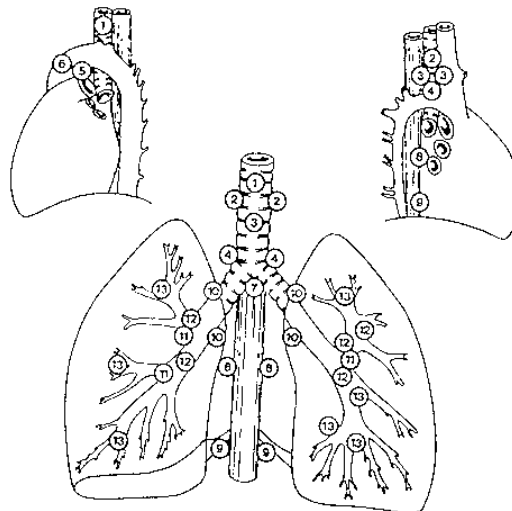


Abb. 2b: Lymphknotendokumentation nach Naruke  
(aus 118)

An einigen Zentren wird somit eine radikale, systematische Lymphadenektomie postuliert, andere Einrichtungen wiederum bevorzugen lediglich das Entfernen suspekter Lymphknoten im Sinne eines „berry picking“. Graham et al. stellen 1999 in einer Untersuchung fest, daß in Großbritannien ca. 45 % (!) der chirurgischen Einrichtungen keine routinemäßige Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom durchführen, nur 23 % entfernen regelmäßig das komplette mediastinale Lymphgewebe (39).

Interessant in diesem Zusammenhang ist das Ergebnis einer Studie zu Obduktionsdaten von Patienten, die eine komplette Tumoresektion bei Bronchialkarzinom erhalten hatten und innerhalb von 30 Tagen postoperationem verstarben. In 35 % konnte Resttumorgewebe eruiert werden, wobei zu 50 % der Bronchusstumpf oder die Lymphknoten (hilär und mediastinal) betroffen waren. Die andere Hälfte der Patienten wies Fernmetastasen auf (87).

### 3.5.3.2 Morbidität

Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen. Argumente für eine radikale Lymphadenektomie beinhalten eine bessere lokale Tumorkontrolle sowie das komplette Lymphknotenstaging. Da die lymphogene Aussaat des Tumors, unabhängig von der Primärlokalisierung, jedes Kompartiment des Thorax erreichen kann, sogenannte Skipping-Metastasen in 18,2 % bis über 80 % der Fälle nachweisbar sind und Lymphknotenmetastasen auch bereits bei sehr kleinen Tumoren (< 2 cm im Durchmesser) auftreten können, fordern die Befürworter der systematischen Lymphadenektomie eine Dissektion aller ipsilateralen Kompartimente des Mediastinums. Die mediastinale Lymphadenektomie wird dabei teilweise auch auf die kontralaterale Thoraxhälfte ausgedehnt (39; 44; 100; 119; 120; 122).

Gegner der systematischen Lymphadenektomie halten der radikalen Lymphknotendissektion eine durch die Ausdehnung des Eingriffs bedingte höhere Morbidität mit möglichem negativen Effekt auf die Langzeitprognose bei herabgesetzter Immunabwehr entgegen. Reid et al. berichten 1997 über die perioperative Stimulation von Tumorzellen beim Mammakarzinom als mögliche Ursache lokaler Rezidive und Fernmetastasen. In Tierversuchen wurde gezeigt, daß Tumorzellen besondere und schnelle Interaktionen mit „frischen Wundgebieten“ eingehen. Diese Beziehungen scheinen Bedeutung für die Ergebnisse der Tumorchirurgie allgemein zu besitzen (110). Gleichzeitig wird eine Tumorzell dissemination, wie sie bei der radikalen Lymphadenektomie erfolgen kann, für eine Verkürzung der Überlebenszeiten verantwortlich gemacht. Ursache dafür könnte eine mit der Lymphadenektomie verbundene massive Gewebsverletzung und die daraus resultierende Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sein (32; 39; 78).



Zur erhöhten Morbidität im Rahmen der Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom werden der zusätzliche Blutverlust, die Devaskularisation des Bronchus sowie die Risiken der Verletzung intrathorakaler Strukturen wie des N. laryngeus recurrens und des Dc. Thoracicus aufgeführt. Die Verletzung des N. laryngeus recurrens stellt dabei die mit der mediastinalen Lymphadenektomie am häufigsten vergesellschaftete Komplikation dar (9). Die Devaskularisation des Bronchus kann wiederum die Entstehung einer Stumpffistel begünstigen (118). Funatsu et al. analysieren in einer retrospektiven Studie an 164 Patienten mit einem Bronchialkarzinom den Stellenwert der Mediastinoskopie. In Anbetracht der möglichen „Schädigung“ durch die Lymphadenektomie kommen die Autoren zu dem Ergebnis, daß beim T1-Karzinom die präoperative Mediastinoskopie und das Lymphknoten-Sampling völlig ausreichend sind (32).

#### 3.5.3.3 Lymphadenektomie beim Early Lung Cancer

Bei den kleinen Tumoren (< 2 cm im Durchmesser, early Lung Cancer) werden kontroverse Diskussionen über die Notwendigkeit der radikalen Lymphadenektomie geführt. Die Möglichkeit der direkten Lymphdrainage der peripheren Lungensegmente in mediastinale Kompartimente unterstreicht nach Auffassung einiger Autoren die Notwendigkeit der Lymphadenektomie auch bei dieser Tumorgruppe (39; 111). Bei Patienten mit einem kleinen Tumor (< 2 cm) und N0-Status sind Tumorrezidive – lokal oder im Sinne von Fernmetastasen – häufiger als angenommen (49). Die Rezidivraten könnten ein Hinweis dafür sein, daß bereits zum Diagnosezeitpunkt des Primärtumors Tumorzellen in den Lymphknoten oder in anderen Organen etabliert sind. Asamura et al. fanden in 6,2 % solcher kleinen Tumoren mediastinale Lymphknoten-Metastasen. Graham et al. konnten in 11 % bei vergleichbarer Tumorgröße eine N2-Situation feststellen. Aus diesem Grund befürworten diese Autoren eine mediastinale Lymphadenektomie bei kleinen peripheren Tumoren (3; 39; 49). Dagegen kommen Sugi et al. 1998 in einer prospektiv randomisierten Studie zu dem Ergebnis, daß bei peripheren Karzinomen <2cm Durchmesser keine radikale systematische und hiläre Lymphadenektomie erforderlich ist (135).

#### 3.5.3.4 Auswirkungen auf die Überlebenszeit

Die wichtigste Frage ist, ob Patienten von einer radikalen Lymphadenektomie überhaupt profitieren. Lewis stellt 1999 fest, daß die z. Zt. existierende Vorstellung vom Lymphsystem des Menschen generell mehr den anatomischen Gegebenheiten Rechnung trägt als der Pathophysiologie des Karzinoms und seiner Ausbreitung (78). Die Ergebnisse von Studien, welche die Radikalität der Lymphadenektomie hinsichtlich Überlebenszeiten und tumorfreien Intervallen untersuchen, sind gegensätzlich. Watanabe et al. schlußfolgern aus ihren Untersuchungen, daß eine ausgiebige mediastinale Lymphadenektomie bei N2-Situation die Überlebenszeiten deutlich verlängern kann. Da es sich hier um keine prospektiv-randomisierte Studie handelt, ist die Aussagekraft eingeschränkt (153). Izbicki et al. konnten in ihrer randomisierten Studie keinerlei Vorteile für die radikale Lymphadenektomie aufweisen. Außerdem ist nach Auffassung der Autoren der prognostische Benefit des besseren Staging durch die radikale Lymphadenektomie umstritten (53). Suigi et al. zeigten, daß die Rate an Rezidiven und die Gesamtprognose der Patienten mit einem peripheren Bronchialkarzinom kleiner 2 cm unabhängig von einer systematischen oder einer Sampling-Lymphadenektomie ist (135).

Dagegen wird eine Verbesserung des stadienabhängigen 5-Jahres-Überlebens beim Bronchialkarzinom im Stadium I um 32 %, respektive 30 % in N2-Situationen durch die radikale Lymphadenektomie von einigen Autoren postuliert (85; 86; 122). Dabei muß beachtet werden, daß gerade das Patientenkollektiv der Serie von Martini und Flehinger eine hochselektionierte Gruppe darstellte, ohne Zeichen einer N2-Erkrankung. Die Angabe der Autoren über eine Überlebensrate nach 5 Jahren von 30 % ist zudem mathematisch nicht korrekt (52; 78). Bei klinischen Zeichen einer N2-Situation werden dagegen 5-Jahres-Überlebensraten von 9 % erreicht, welche mit den Ergebnissen anderer Studien durchaus vergleichbar sind (52). Eine Selektionierung der Patienten erfolgte auch in der Studie von Naruke (98). Diese Tatsache hat bereits zu berechtigten Zweifeln an der Validität dieser Studie geführt (78).

Mit zunehmender Radikalität steigt auch der Anteil der Patienten, bei denen eine N2-Situation festgestellt wird. Von Izbicki et al. wird das als Vorteil angesehen. Dabei erfolgt der Nachweis einer Infiltration auf verschiedenen Level und trägt damit zu einem detaillierteren Staging der N2-Region bei (52; 53). So kann heute als

gesichert gelten, daß ein wichtiger Unterschied zwischen den Ergebnissen der Dissektion vereinzelter, suspekter Lymphknoten und der systematischen Lymphadenektomie im deutlich höheren Anteil an registrierten N2-Situationen in der letztgenannten Gruppe zu sehen ist. Der N2-Status ist verbunden mit einer insgesamt schlechten Prognose. Er wird daher auch als ein Zeichen der Generalisation des Tumors gewertet. Diese Patienten profitieren eventuell von einer prä- oder postoperativen Chemotherapie /Strahlentherapie (83).

Die Überprüfung der widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich des Stellenwertes der Lymphadenektomie durch eine Studie ist problematisch. Bei Patienten ohne Durchführung einer systematischen Lymphadenektomie bleibt das tatsächliche Tumorstadium ungewiß. Daher wäre eine entsprechende randomisierte Studie mit einem systematischen Fehler behaftet und könnte keine wirklich vergleichbaren Kollektive garantieren. Die retrospektiven Analysen mit "historischem" Patientengut dagegen sind von minderer wissenschaftlicher Aussagekraft.

Schildberg et al. fassen das bisherige Wissen über den therapeutischen Nutzen einer systematischen Lymphadenektomie mit der Kernaussage zusammen, daß er u.a. aus folgenden Gründen umstritten ist:

1. Aus anatomischen Gründen kann keine komplette Entfernung aller potentiell tumorbesiedelten Bereiche erfolgen.
2. Die Radikalität des Eingriffes hängt in hohem Maße von der subjektiven Einschätzung des Operateurs ab.
3. Skipp-Läsionen werden häufig nicht in Betracht gezogen.
4. Es existiert keine wissenschaftliche Empfehlung zur Qualität der Aufarbeitung resezierter Lymphknoten (118).

### 3.6 Schlußfolgerungen für die vorliegende Studie

Der Nachweis von Lymphknotenmetastasen hat für den Patienten mit einem Bronchialkarzinom hinsichtlich Prognose und Überlebenszeit enorme Bedeutung (21; 23; 140). Eine Evaluation der mediastinalen Lymphadenektomie gestaltet sich aber auf Grund der unterschiedlichen Techniken und Dokumentationen als schwierig. Standards, die eine Einschätzung der Qualität der Lymphknotendissektion ermöglichen würden, fehlen (119). Da es bisher keine Studie gibt, die eindeutig den Nachweis erbringt, daß die komplette mediastinale Lymphknotendissektion nach

Naruke gegenüber der systematischen regionalen Lymphadenektomie bei vergleichbarer Morbidität und Mortalität zu einer Verbesserung der Spätprognose führt, kann die systematische ipsilaterale regionale Lymphadenektomie als Standardeingriff betrachtet werden. Gegenstand der vorliegenden Studie ist der Nachweis der Radikalität der minimal-invasiven Chirurgie. Das bedeutet, es wird die Technik der thorakoskopischen, vollständigen Dissektion der ipsilateralen Lymphknoten (Station 2, 3, 4 beidseits, 5 links, 6 links, 7, 8 beidseits, 9, 10 beidseits, 11 und 12 beidseits) entwickelt. Dabei ist es generell Ziel, die Lymphknoten en-bloc im Sinne einer Kompartimentausträumung zu resezieren.

## 4. Die Entwicklung der vollständig thorakoskopischen Lobektomie im Tiermodell

### 4.1 Ziel

Das Ziel der tierexperimentellen Studie im Rahmen der Phase I-Evaluierung bestand darin, die grundlegenden Techniken der thorakoskopischen Lobektomie im Tiermodell zu erarbeiten und auf ihre Sicherheit hin zu überprüfen. Im einzelnen sollten folgende Fragen untersucht werden:

1. Welches Instrumentarium wird für die Lobektomie mit kompletter minimal-invasiver Technik benötigt ? Sind die heute zur Verfügung stehenden endoskopischen Instrumente ohne Einschränkung einsetzbar oder müssen eventuell völlig neue Instrumente entwickelt werden ?
2. Wieviel Trokarinzisionen sind für eine komplett thorakoskopische Lobektomie erforderlich und an welchen Stellen sollten sie zweckmäßig angelegt werden ?
3. Kann der Hilusbereich (Arterie, Vene und Bronchus) sicher mit einem endoskopischen Stapler (Endo-GIA) abgesetzt werden ?

### 4.2 Hypothese

Die Hypothese der tierexperimentellen Studie lautete, daß die Lobektomie komplett thorakoskopisch, d. h. ohne utility-thoracotomy, mit endoskopischem Instrumentarium am Tiermodell vorgenommen und dabei die Hilusstrukturen sicher abgesetzt werden können.

Zur Überprüfung der Hypothese sollte die thorakoskopische Lobektomie an insgesamt 4 Schweinen (Unterlappenresektion) beidseitig erfolgen.

### 4.3 Zielkriterien

Die Hauptzielkriterien der Studie waren:

1. die intraoperative Komplikationsrate, die definiert wurde durch Verletzungen von Lungenparenchym, Gefäßen, Bronchus und Umgebungsgewebe,
2. Schwierigkeiten bei der hilären Dissektion (ermittelt durch ein Score-System),
3. die Dichtigkeit des Bronchusstumpfes, welcher mit einem endoskopischen Stapler abgesetzt wurde.

#### 4.4 Wahl des Tiermodells

Obwohl eine Simulation chirurgischer Techniken im Tiermodell nur eingeschränkt möglich ist, weil oftmals anatomische Unterschiede zwischen dem Menschen und dem gewählten Tiermodell bestehen und krankhafte Prozesse wie maligne Tumoren in der Regel nicht vorhanden sind, müssen neue Operationsmethoden zunächst im Tiermodell evaluiert werden, um wichtige Fragen nach Risiken, Techniken sowie Instrumentarium zu beantworten.

Das entscheidende Kriterium für die Auswahl eines Tieres bestand darin, daß seine Anatomie mit der des Menschen weit genug übereinstimmt, um eine Lobektomie simulieren zu können. Weiterhin mußte das Tiermodell für das zur Verfügung stehende thorakoskopische Instrumentarium geeignet sein, also über eine bestimmte Mindestgröße verfügen. Zur Evaluation der thorakoskopischen Lobektomie im Tiermodell wurde daher das Schwein (Deutsches Edelschwein, Körpergewicht zwischen 40 und 50 kg) ausgesucht. Die Studie war genehmigt durch das Landesamt für Arbeitsschutz, Gesundheitsschutz und technische Sicherheit Berlin (G 0190/97).

##### 4.4.1 Anatomie der Lunge beim Schwein

Das Schwein ist ein geeignetes Tiermodell, um erste Grundlagen der thorakoskopischen Techniken zu erarbeiten. Die bläulich-rosafarbene Lunge besitzt im Vergleich zu den übrigen Haussäugetieren mittelmäßig tief ausgebildete Fissurae pulmonis, eine der zum Teil noch umstrittenen Voraussetzungen für die Durchführbarkeit der thorakoskopischen Lobektomie. Die Lunge des Schweines

weist ein dorsales, ventrales, mediales und laterales Bronchialsystem mit entsprechend ausgebildeter arterieller und venöser Versorgung auf. Zusätzlich existiert ein direkter bronchialer Abgang aus der Trachea für den rechten Lungenoberlappen. Somit besteht die linke Lunge aus einem zweigeteilten Kraniallappen (auch zweigeteilter Mittellappen genannt) und einem Kaudallappen. An der rechten Lunge findet man den vom Bronchus trachealis versorgten einheitlichen Kraniallappen, den Mittellappen, den Kaudallappen sowie den Anhanglappen (Lobus accessorius pulmonis) (Abb. 3a und b). Die rechten und linken Pulmonalarterien verlaufen an der dorsolateralen Seite des jeweiligen Bronchialsystems während die Pulmonalvenen vorrangig an der medialen oder ventralen Seite der Bronchien entlang ziehen (96; 112).

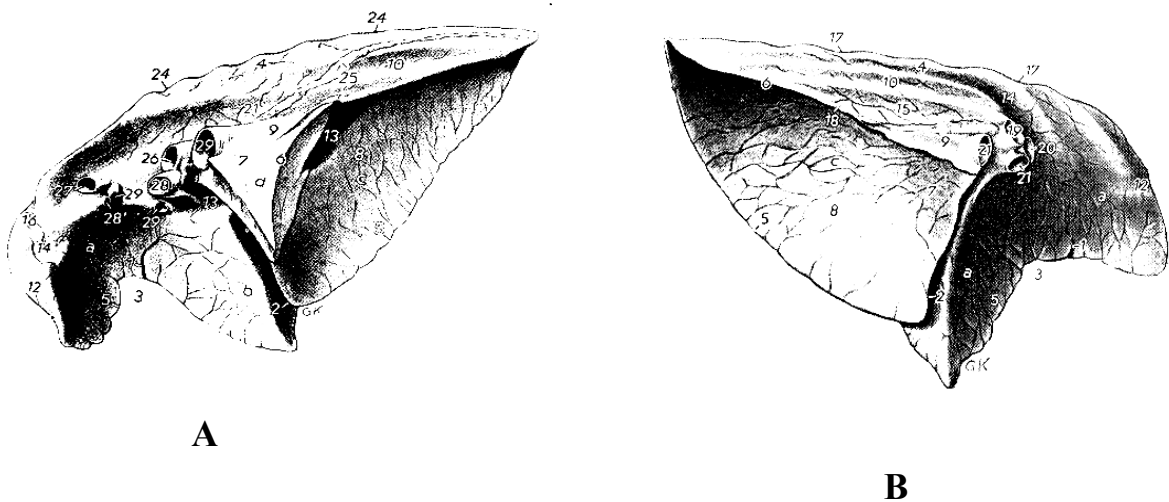


Abb. 3a und b: Rechte (A) und linke (B) Lunge des Schweines. (aus 112)

#### 4.5 Thorakoskopische Dissektionstechniken im Tiermodell

Da zunächst die technischen Grundlagen der thorakoskopischen Lobektomie erarbeitet werden sollten, wurden alle Tiere ausschließlich einer selektiven hilären Dissektion der Hilusstrukturen unterzogen. Das bedeutete, daß in jedem Fall die anatomischen Strukturen des Hilus sorgfältig präpariert, identifiziert und einzeln nach vorherigem Verschuß durchtrennt wurden.

Zur Anwendung kamen – von wenigen Ausnahmen abgesehen – Instrumente der Fa. Tyco Healthcare / Auto-Suture ® (United States Surgical Corporation, Norwalk, Connecticut, 06856 USA).

#### 4.6 Definition der Lobektomie im Tiermodell

Eine Lobektomie beim Schwein wurde für diese Studie definiert als en-bloc Resektion des zu resezierenden Lungenlappens nach vorheriger selektiver Absetzung der Hilusstrukturen zentral. Da in der Literatur bisher vorrangig ausführliche Beschreibungen zur thorakoskopischen Oberlappenresektion am Schwein vorlagen, sollte das Verfahren am Unterlappen erarbeitet werden.

Auf eine Lymphadenektomie wurde im vorliegenden Tiermodell verzichtet, da zunächst ausschließlich die Erarbeitung der grundlegenden technischen Voraussetzungen für die thorakoskopische Lobektomie im Vordergrund stand und bereits tierexperimentelle Studien zur Lymphadenektomie am Schwein existieren (Tabelle 5).



Tabelle 5: Tierexperimentelle Studien (Schwein) zur thorakoskopischen Lobektomie mit und ohne Lymphadenektomie (13; 48; 63)

Autor	Jahr	n	OP-Dauer (Minuten)	Operationsverfahren	Lymphadenektomie	Ergebnis / Wertung
Inderbitzi	1993	5	80-130	Thorakoskopisch mit 4 Trokaren Endo-GIA zum Absetzen der Gefäße und Bronchus	Nein	Lobektomie rein thorakoskopisch möglich
Kohno	1993	17	120-240	Thorakoskopisch mit 4-5 Trokaren Absetzen der Hilusstrukturen mit Clip u./o. Ligaturen versorgt teilweise konventionelles Instrumentarium (TA 50)	Nein	Lobektomie ist thorakoskopisch möglich Nachteil: Die in dieser Arbeit beschriebene Versorgung der Hilusstrukturen erscheint sehr umständlich.
Cassina	1995	10	45-75	4 Trokare , keine Lobektomie spezielle modifizierte Endo- Babcock-Zange für Lymphadenektomie	Ja komplette Lymphadenektomie ipsilateral (paratracheal, paraösophageal, aorto-pulmonales Fenster)	Lymphadenektomie thorakoskopisch im Tiermodell möglich

#### 4.7 Einlungenventilation am Schwein

Für Eingriffe an der Lunge, insbesondere minimal-invasiv, ist die seitengetrennte Belüftung der Lunge (Einlungenventilation) eine grundlegende Voraussetzung. Beim Schwein gestaltet sich die seitengetrennte Belüftung auf Grund der langen Trachea schwierig, da es keinen konfektionell gefertigten Tubus dieser Größe (Länge) gibt. Auf eine Tracheotomie wurde verzichtet, um unnötige Traumatisierungen zu vermeiden. Es erfolgte daher zunächst eine Modifikation der in der Literatur beschriebenen Methode der kontralateralen Belüftung mittels Fogarty-Katheter (48). In Anlehnung an die z.B. zur Bronchographie genutzten Bronchusblocker (Bronchusblocker 1700 aus Silkolatex von Rüsch ®) wurde primär ein 12 Charrier Bronchusblocker eingesetzt. Dieser Katheter wurde über einen normalen Tubus (Größe 8,5) eingeführt und unter bronchoskopischer Sicht (FB 18RX Bronchoskop Fa. Pentax) direkt in den zu blockenden linken oder rechten Teil des Bronchialsystem eingebracht. Im späteren Verlauf der Versuche wurde dann – auch aus Kostengründen – ein Fogarty-Katheter benutzt. Mit dieser Methode konnte die seitengetrennte Belüftung der Lunge unter der Operation aufrecht erhalten werden. Allerdings zeigte sich die Notwendigkeit, den Sitz des Katheters regelmäßig bronchoskopisch zu überprüfen, v.a. nachdem die Tiere seitlich gelagert worden waren.

#### 4.8 Entwicklung der vollständig thorakoskopischen Unterlappenresektion im Tiermodell

##### 4.8.1 Simulation einer thorakoskopischen Unterlappenresektion im Tiermodell

Die Simulation einer thorakoskopischen Lobektomie wurde am ersten Schwein vorgenommen. Dazu wurde das Tier entsprechend gelagert (Antidekubituslagerung, kontralaterale Seite). Es erfolgte eine anterolaterale Thorakotomie. Die Trokarpositionen wurden anschließend "retrospektiv" angelegt, um ihre optimale Lage zu eruieren. Die Lobektomie am Beispiel der Unterlappenresektion links und rechts konnte danach mit endoskopischen Instrumenten simuliert werden. Erprobt wurde zunächst der Einsatz von folgenden Instrumenten: Endo-Shear, Endo-Dissect, Endo-Grasp, Endo-Babcock, Endo-Clinch und Endo-Hook. Dabei mußte festgestellt

werden, daß das Fassen der Lunge mit einem Endo-Dissekt sehr schnell zu Parenchymverletzungen führen kann. Deshalb wurde die Verwendung von Endo-Reraktoren, Endo-Lung und dem Endo-Paddle eingeführt. Die einzelnen operativen Schritte wurden in Anlehnung an das konventionelle Verfahren durchgeführt (Abb. 4–6).

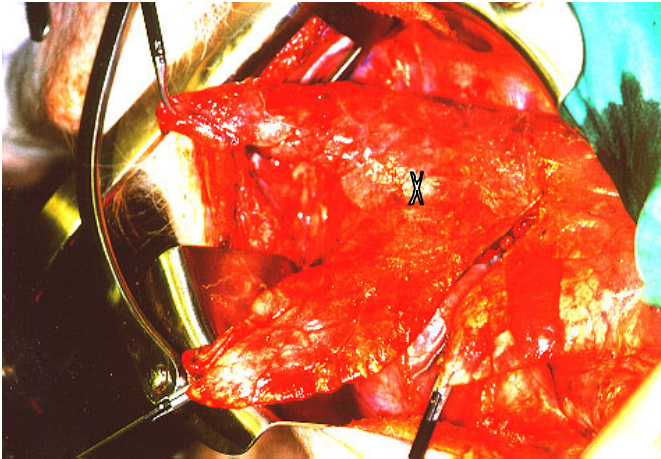


Abb. 4: Darstellung der linken Lunge beim Schwein (X = zweigeteilter Lobus cranialis)



Abb. 5: Demonstration der Absetzung der Pulmonalgefäße (Vena pulmonalis) mit einem Endo-GIA weißes Magazin.

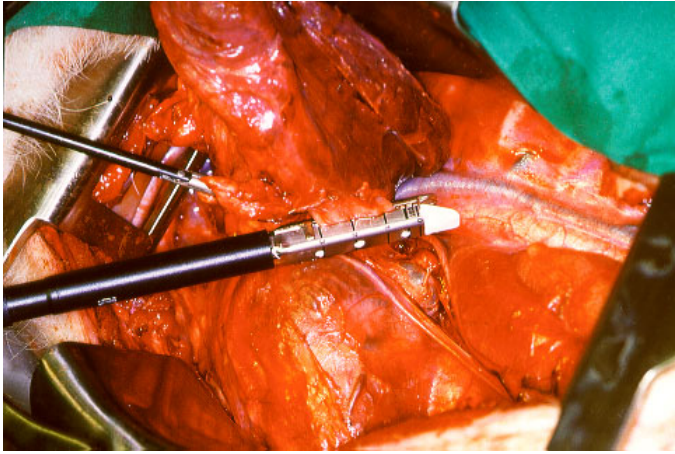


Abb. 6: Die Unterlappenarterie wird mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin, abgesetzt.

Im Ergebnis dieses Abschnittes konnte festgestellt werden, daß maximal 5 Trokare (in der Regel 4) erforderlich sind.

Erst nachdem die Technik zur Lobektomie am Unterlappen in der Simulation etabliert war, wurde die eigentliche thorakoskopische Methode in einer Akutstudie am Beispiel der Unterlappenresektion beidseits angewandt.

#### 4.8.2 Thorakoskopische Unterlappenresektion

In diesem Abschnitt sollten die in der Simulation erarbeiteten Trokarpositionen, die endoskopischen Instrumente sowie die Festigkeit des abgesetzten Bronchialsystems überprüft werden. Weiterhin wurde die thorakoskopische Lobektomie in einzelnen Schritten dokumentiert und die intraoperative Morbidität erfaßt.

#### *Sedierung und Narkose der Tiere*

Die Sedierung der Tiere erfolgte mit einer intramuskulären Injektion von 20 mg / kg Ketanest, 0,25 mg / kg Droperidol und 0,005 mg / kg Atropin. Zur Einleitung der Narkose wurde den Tieren 5 mg / kg Ketanest, 0,25 mg / kg Droperidol und 0,005 mg / kg Fentanyl intravenös verabreicht. Die Relaxation erfolgte mit 0,3 mg / kg Tubocurarin. Die Narkose wurde mit einem Sauerstoff-Lachgasgemisch 2:1 aufrechterhalten.

### *Lagerung der Tiere*

Nach Lagerung der Tiere und Fixierung auf der kontralateralen Seite erfolgte zunächst die Überprüfung der seitengetrennten Belüftung und gegebenenfalls die Lagekorrektur des Bronchusblockers bzw. des Fogarty-Katheters.

### *Anordnung des Operationsteams*

Der Chirurg stand dorsal des Tieres, neben ihm der Kameramann, der Assistent an der ventralen Seite.

### *Einbringen der Trokare*

Die Hautdesinfektion des Tieres erfolgte mit Betaisodonna-Lösung. Der erste Trokar wurde in Höhe des Xyphoid (7.ICR) in der hinteren Axillarlinie eingeführt, die übrigen 3 Trokare danach unter Sicht (ein weiterer Trokar in Höhe Xyphoidlinie vordere Axillarlinie, zwei Trokare in Höhe der Scapulaspitze (4. oder 5. ICR) vordere Axillarlinie bzw. direkt hinter der Scapulaspitze), so daß eine rhombusähnliche Figur des Zugangsweges entstand (alle Trokare 12 mm) (Abb. 7; Die hier gewählte Anordnung der Trokarpositionen kann natürlich individuellen Gegebenheiten angepaßt werden, gibt aber dem Operationsteam genügend Bewegungsfreiheit und die Möglichkeit zum beidhändigen operieren.) Es erfolgte nun zunächst die Inspektion der Thoraxhöhle mit einer 30° Optik.

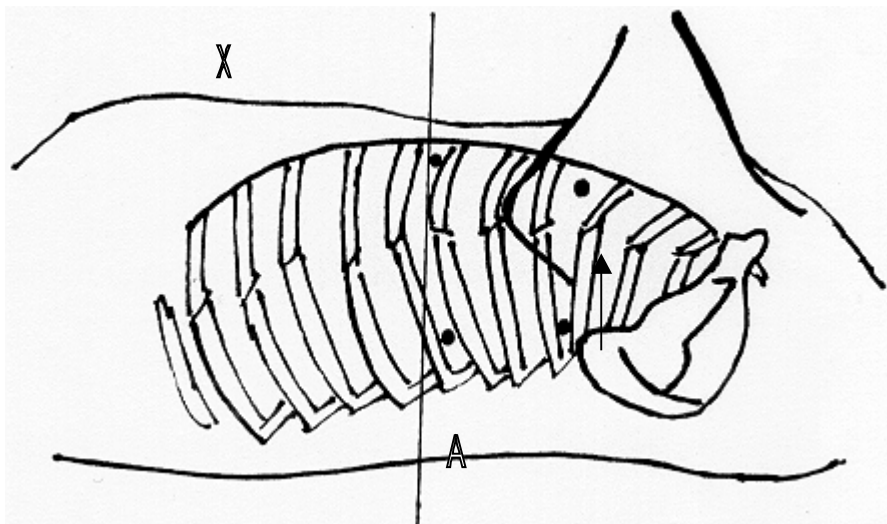


Abb. 7: Grafische Darstellung der Trokarpositionen

A = Xyphoidlinie im 7. ICR

X = ventral

↑ = Scapulaspitze

## *Die Unterlappenresektion*

Zunächst erfolgte die thorakoskopische Inspektion. Danach wurde der linke Unterlappen identifiziert und vom 1. Assistenten mit einem Paddle nach kranial gezogen. Der Operateur durchtrennt das Lig. pulmonale mittels Elektrokoagulation. Die linke V. pulmonalis (linker caudaler venöser Truncus) wurde mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin, abgesetzt.

Im Gegensatz zur simulierten Lobektomie erwies sich als nächster operativer Schritt die Dissektion der Parenchymbrücken zwischen Ober- und Unterlappen als hilfreich. Dazu wurde ein Endo-GIA 30, blaues Magazin, angewandt. Somit war die Identifizierung der Hilusstrukturen danach wesentlich vereinfacht.

Die linke Pulmonalarterie zieht dorsal des Bronchus vom kaudalen Teil des linken kranialen Lungenlappens. Danach läuft sie zwischen dem dorsalen und lateralen Bronchialsystem auf der dorsolateralen Seite des linken Hauptbronchus nach kaudal. Die Versorgung des Unterlappens erfolgt sowohl durch einen von dorsomedial nach dorsolateral ziehenden Ast der Pulmonalarterie, als auch ein ventrales, laterales und mediales System. Zur Versorgung der Pulmonalarterie vor ihrer Aufzweigung in die einzelnen Versorgungsgebiete mußte diese im Interlobium identifiziert werden. Die Arterie konnte dann mit einem Endo-GIA 30, weißes oder graues Magazin, durchtrennt werden.

Anschließend wurde der Unterlappenstammbronchus mit einem Endo-GIA 30, blaues Magazin abgesetzt, wobei hier ein ca. 2 cm langer Bronchusstumpf belassen wurde (erforderlich für die Berstungsdruckmessung). Zwischenzeitlich wurde probeweise zum Absetzen des Bronchus auch ein abwinkelbarer Stapler (Ethicon® Endo-Flex 45) eingesetzt.

Die Bergung des nun vollständig resezierten Unterlappens erfolgte in einem Endo-Catch II. Zur Exstirpation aus dem Thorax wurde jetzt die Trokarinzision im Bereich der vorderen Axillarlinie/Höhe Xyphoid auf ca. 5 – 6 cm erweitert und der im Plastikbeutel geborgene Lungenunterlappen aus dem Thorax entfernt, ohne dabei die Rippen zu spreizen.

Der abgesetzte Hilus wurde sorgfältig inspiziert, insbesondere auf mögliche Blutungen oder Insuffizienzen am Bronchusstumpf. Dazu wurde die Thoraxhöhle mit Wasser gefüllt und die Restlunge gebläht. Das gleiche operative Vorgehen wurde bei

der Unterlappenresektion rechts angewandt, wobei hier die Aufteilung der arteriellen und venösen Versorgung ähnlich der linken Seite erfolgt.

#### 4.8.3 Auswertung

Es wurden 7 thorakoskopische Unterlappenresektionen (4 links, 3 rechts) an insgesamt 4 Schweinen (die Simulation am Unterlappen links nicht eingerechnet) durchgeführt. Alle Tiere wurden in derselben Weise auf die thorakoskopische Operation vorbereitet. Sie erhielten am Abend vor dem geplanten Eingriff die letzte Fütterung. Nach einer präoperativen Sedierung wurden die Schweine zunächst mit einem normalen Tubus intubiert, anschließend die selektive Einlungen-Belüftung entsprechend dem oben beschriebenen Verfahren realisiert. Die Tiere wurden nach der Lobektomie eingeschláfert (T 61) und eine Autopsie vorgenommen.

##### 4.8.3.1 Kontrolle auf intraoperative Läsionen und Dichtigkeit des Bronchusverschlusses

Nach der Resektion und Bergung wurde das Präparat sorgfältig untersucht (Nähte, Parenchym-läsionen, Radikalität, s. Abb. 8 und 9). Im Rahmen der Autopsie (großzügige Thorakotomie) wurden alle Verletzungen umgebender Strukturen registriert. Die Bronchusabsetzungsstelle (Bronchusstumpf) wurde makroskopisch auf Dichtigkeit überprüft, dazu wurde am Ende der Autopsie das Bronchusstumpfsegment zur Berstungsdruckmessung reseziert.

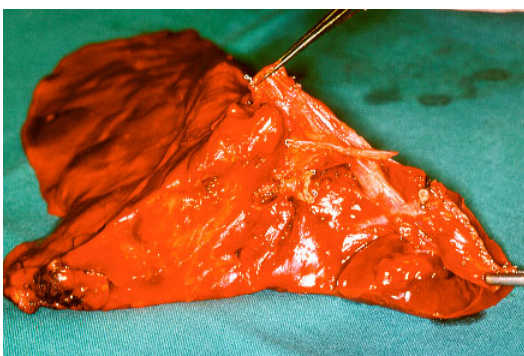


Abb. 8: Der resezierte Lungenlappen wird auf eventuelle Läsionen und Intaktheit der Klammernähte überprüft.





Abb. 9: In-Situ-Kontrolle der abgesetzten Hilusstrukturen.

#### 4.8.3.2 Berstungsdruck des Bronchusstumpfes

Nachdem das Bronchussegment bei der Autopsie entfernt wurde, erfolgte die Berstungsdruckmessung. Dazu wurde in das Präparat ein 16 French Katheter (Blasenkatheter) eingeknotet und über ein arterielles Drucksystem in 5 mm Hg-Schritten langsam Methylenblau-Lösung injiziert und der jeweilige Berstungsdruck der Klammernahtreihe ermittelt.

#### 4.8.3.3 Anatomiegerechte Dissektion der Präparate

Die Präparate wurden auf ihre anatomiegerechte Dissektion hin untersucht.

#### 4.8.3.4 Intraoperative Komplikationen

Zu den möglichen intraoperativen Komplikationen gehörten die Verletzung von Nachbarorganen, die Schwierigkeit der Blutstillung bzw. der Präparation der Hilusstrukturen sowie Staplerdysfunktionen.

Die Bewertung der Schwere der Komplikationen erfolgte mit einem 4-Punkteprogramm. Je schwieriger die Dissektion war und je mehr Verletzungen auftraten desto mehr Punkte wurden vergeben. Jeweils null Punkte bedeutete, daß keine Verletzungen an den Nachbarorganen aufgetreten, keine Probleme bei der Hilusdissektion entstanden und keine Staplerdysfunktionen beobachtet worden waren. Vier Punkte wurden vergeben, wenn auf Grund von Schwierigkeiten bei der



Dissektion die thorakoskopische Resektion abgebrochen werden mußte, Verletzungen auftraten, die z.B. eine Blutstillung auf thorakoskopischen Weg nicht ermöglichten und daher zur Konvertierung zwangen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Intraoperative Komplikationen bei der thorakoskopischen Lobektomie an insgesamt 4 Schweinen (7 Lobektomien)

Score	Parenchym-läsionen	Gefäßver- letzungen	Dauer der Hiluspräparation	Schwierigkeiten Hilusunterbindung
0	2	5	-	7
1	2	2	4	-
2	3	-	3	-
3	-	-	-	-

Erläuterungen zum Scoresystem der Tabelle 6:

Parenchym-läsionen :      keine = 0; < 2cm = 1; > 2cm, aber thorakoskopisch  
Beherrschbar = 2; Konvertieren erforderlich = 3

Gefäßverletzungen :      keine = 0; Blutstillung mit Clip möglich = 1; zusätzlicher  
Stapler erforderlich = 2; Konvertieren erforderlich = 3

Dauer der Hiluspräparation :      < 30 Minuten = 0; > 30 < 60 Minuten = 1;  
(=Grad der Schwierigkeiten)      > 60 Minuten = 2; Konvertieren erforderlich  
= 3

Schwierigkeiten bei der Unterbindung der Hilusstrukturen:

(z.B. Stapler kann nicht eingeführt werden)

keine = 0; leichte Probleme (z.B. Zusatzligatur erforderlich) = 1; mittlere Probleme  
(z.B. „Nachstapeln“ notwendig) = 2, Konvertieren erforderlich = 3

#### 4.8.4 Ergebnisse

##### *Operationszeit*

Die Operationszeit betrug im Median 185 Minuten (Range 125–260 Minuten).

## *Staplerdysfunktion*

Eine Staplerdysfunktion wurde nicht festgestellt.

Da der Thorax bedingt durch die Rippen starr ist, und unnötiges "Hebeln" mit den Instrumenten zur Vermeidung von Neurinomen unterlassen werden sollte, wurden abwinkelbare Stapler (Fa. Ethicon ®, Endo-Flex 45; Fa. Medimex ®, Reflex AEC 35) ausprobiert. Diese haben jedoch den Nachteil, daß sie nur in einer Ebene abgewinkelt werden können. Somit ist ihr Einsatz bei der thorakoskopischen Hilusdissektion absolut limitiert.

## *Intraoperative Komplikationen*

Die intraoperativen Komplikationen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Das Anlegen der Trokare sollte *generell* unter Sicht erfolgen. Bei drei Tieren wurde eine Parenchymläsion (insgesamt 5) beim Einbringen der Trokare gesetzt, welche z. T. mit einer Naht versorgt werden mußte. Die Kontrolle am Ende der Operation ("Wasserprobe") zeigte keinen Anhalt für eine Parenchymfistel. Komplikationen traten bei einem Tier in Form einer thorakoskopisch noch beherrschbaren Blutung aus einem größeren venösen Gefäß auf. Es mußte in keinem Fall eine Konvertierung (anterolaterale Thorakotomie) vorgenommen werden.

## *Berstungsdruck*

Der Berstungsdruck des abgesetzten Bronchus ergab im Median 125 mm Hg (Range 110–155 mm Hg).

## 4.9 Diskussion

Von den meisten Autoren wird die zu Beginn der endoskopischen Operation angelegte großzügige Thorakotomie ("utility-thoracotomy") zum Einbringen konventioneller Instrumente, z.B. von Gefäßklemmen genutzt, um die Hilusgefäße vor dem Absetzen mit einem Stapler oder auch zwischen Ligaturen zu sichern (109). Weiterhin werden über die "utility-thoracotomy" oder „access-thoracotomy“ großkalibrige Stapler (TA-Instrumente) zur Absetzung des Bronchus eingeführt.

Zusätzlich wird von vielen Autoren bei einer video-assistierten Operation generell ein Rippenspreizer benutzt um mit konventionellen Instrumenten arbeiten bzw. das Präparat bergen zu können (vgl Abschnitt 1.1). Der Rippenspreizer kann – ähnlich der konventionellen Operationsmethode – eine Luxation der kleinen Rippen- und Wirbelsäulengelenke bewirken. Außerdem entstehen durch die Benutzung konventionellen Instrumentariums Druckstellen an den Interkostalnerven, welche zu unerwünschten Schmerzsensationen führen (69; 70; 130). Gerade diese Ursachen der postoperativen Schmerzen zu vermeiden, muß Ziel der minimal-invasiven Technik sein. Da das derzeit allgemein zur Verfügung stehende endoskopische Instrumentarium sich hier als vollkommen ausreichend für eine komplett thorakoskopische Lobektomie erwies, kann auf eine “utility-thoracotomy“ sowie die Benutzung konventionellen Instrumentariums verzichtet werden.

Eine Staplerdysfunktion wurde in keinem Fall beobachtet. Yim et al. sowie Craig et al. beschreiben eine derartige Fehlfunktion und geben gleichzeitig Hinweise für die Vermeidung dieser Komplikation (die Branchen des Endo-GIA müssen intrathorakal frei beweglich zu öffnen und zu schließen sein). Bei richtiger Handhabung der Instrumente ist die Gefahr der Dysfunktion als gering einzustufen (16; 146). Auch die in der Literatur beschriebene vorherige Ligatur der Gefäße mit erst danach erfolgender Clippung ist nach den Ergebnissen dieser Tierstudie in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur nicht erforderlich (63). Eine massive Blutung aus den Hilusgefäßen wurde nicht beobachtet. Die registrierte Verletzung einer thorakoskopisch zu beherrschenden Blutung aus einem venösen Gefäß beim Präparieren war im Tiermodell sicher auch durch die ungewohnten Gefäßverhältnisse bedingt.

Die Absetzung des Bronchus mit einem Endo-GIA 30 wird auch von anderen Untersuchern beschrieben, inwieweit aber diese Klammernähte hohen Drücken standhalten, wie sie z.B. bei einer postoperativen Überdruckbeatmung sowie bei Hustenstößen entstehen können, wurde bisher nicht untersucht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß der Berstungsdruck über dem normalen physiologischen intrabronchialen Druck liegt (Bei In- und Expiration steigt die Druckdifferenz bis auf 3 kPa. Bei einem Hustenstoß kann der intrapulmonale Druck auf 13 kPa = 100 mm Hg ansteigen.). Somit sind diese Klammernähte (blaues Magazin) für den klinischen Gebrauch als durchaus sicher anzusehen. Der Verschluß der Pulmonalarterie- und

Vene muß mit einem weißen oder grauen Magazine erfolgen, da das Gewebe weicher und dünner als der Bronchus ist.

Die Zerkleinerung des Präparates im Bergebeutel sollte man, entgegen der Auffassung einiger Untersucher, vermeiden (48). Die Lobektomie wird vorrangig zur Therapie des Bronchialkarzinoms eingesetzt. Eine exakte Beurteilung des Präparates durch den Pathologen ist essentiell für das Staging und die damit verbundenen Konsequenzen hinsichtlich einer sich der Operation anschließenden Therapie. Die Schnitterweiterung zur Bergung des Präparates sollte aber unbedingt erst zum Ende der Operation erfolgen, um ein Traumatisieren der Interkostalräume weitestgehend zu vermeiden.

Auf eine atraumatische Manipulation der Lunge und angrenzenden Organe wurde während der Operation besonders geachtet. Es wurden mehrere Arten von Faßzangen ausprobiert. Die endoskopische Faßzange (Endo-Grasp), der Endo-Dissect bzw. der Babcock werden als zu traumatisierend eingeschätzt, es traten ungeachtet des vorsichtigen Umganges mit den Instrumenten Parenchymläsionen auf. Babcockzangen weisen einen hohen Anpreßdruck über eine relativ kleine Fläche auf und führen daher zu einer Traumatisierung des Gewebes. Als sehr nützlich haben sich dagegen das Paddle und der Endo-Retract erwiesen. Mit beiden Instrumenten kann die Lunge vom Assistenten in die gewünschte Richtung gezogen bzw. gedrückt werden. Der Nachteil beim Paddle liegt in der relativ großen Fläche, die unter Umständen zu "Platzproblemen" im starren Thorax führen kann. Die Endo-Lung wurde ebenfalls als zu traumatisierend empfunden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß im Ergebnis der Phase I-Untersuchung die unter 4.2 aufgeführte Hypothese – die Lobektomie kann komplett thorakoskopisch mit dem endoskopischen Instrumentarium am Tiermodell vorgenommen und die Hilusstrukturen sicher abgesetzt werden – bestätigt wurde.

## 5. Die thorakoskopische Lobektomie mit systematischer regionaler Lymphadenektomie. Chirurgisch-anatomische Untersuchungen am Leichenmodell

### 5.1 Notwendigkeit der chirurgisch-anatomischen Untersuchungen

Die unter Abschnitt 4 beschriebenen Tieruntersuchungen konnten zeigen, daß eine Lobektomie mit dem zur Verfügung stehenden Instrumentarium der endoskopischen Chirurgie komplett thorakoskopisch, d.h., im eigentlichen Sinne minimal-invasiv durchgeführt und der Bronchus sicher mit einem Endo-GIA 30 abgesetzt werden kann. Dennoch blieb die wichtigste Frage offen: Kann beim Menschen die Lobektomie mit Lymphadenektomie thorakoskopisch *onkologisch adäquat* erfolgen ?

Es war daher ethisch nicht zu vertreten, das im Tiermodell erprobte Operationsverfahren direkt in der Klinik anzuwenden, ohne die gebotene Gewißheit zu haben, daß dem Patienten keine Nachteile entstehen und die geltenden onkologischen Prinzipien (Abschnitt 3) eingehalten würden. Daher mußte zunächst an Leichnamen überprüft werden, ob das anatomische Ausmaß der laparoskopischen Resektion dem der konventionellen Chirurgie entspricht. Da die onkologischen Prinzipien im wesentlichen anatomisch definiert sind, hätte ihre Einhaltung auch nicht vollständig im Tiermodell evaluiert werden können. Die Frage nach einer adäquaten onkologischen Resektion mit Lymphadenektomie läßt sich somit nur am Menschen selbst beantworten (95).

Wie unter 1.2 erwähnt, wird in der Literatur im Rahmen der Techniken zur thorakoskopischen Lobektomie auch die von Lewis inaugurierte SIS-Lobektomie (**S**imultaneous **I**ndividual **S**tapling, Tabelle 2) angeführt. Diese Methode wird als onkologisch nicht vertretbar eingestuft (132). Auch hier fehlen die entsprechenden wissenschaftlichen Untersuchungen zur Evaluierung der onkologischen Adäquatheit dieser Operationsmethode.

In diesem Abschnitt der chirurgisch-anatomischen Studie soll daher einerseits der Nachweis erbracht werden, daß eine Lobektomie mit radikaler Lymphadenektomie thorakoskopisch onkologisch adäquat durchführbar und standardisierbar ist. Weiterhin sollen die Möglichkeiten der selektiven Hilusdissektion und der simultanen Hilusversorgung (SIS-Lobektomie) in bezug auf onkologische Korrektheit untersucht werden. Für beide Operationstechniken wurden zugleich

standardisierte Konzepte für die verschiedenen Lappenresektionen mit entsprechender Lymphadenektomie entwickelt.

## 5.2 Ziele

Das Ziel der chirurgisch-anatomischen Untersuchungen bestand im Nachweis der onkologischen Adäquatheit der thorakoskopischen Lobektomie mit selektiver oder simultaner Hilusdissektion und Lymphadenektomie gemäß den geltenden Leitlinien zur operativen Therapie beim Bronchialkarzinom (s. Abschnitt 3).

Die Untersuchungen sollten folgende Fragen beantworten:

1. Ist die Hilusebene im Rahmen der zwei verschiedenen Dissektionsmethoden onkologisch adäquat zu versorgen ?
2. Kann die Lymphadenektomie sicher und radikal erfolgen ?
3. Wie ist der (potentiell tumortragende) Lungenlappen optimal und weitgehend atraumatisch zu präparieren ?
4. Wo sind beim Menschen die Trokare in Abhängigkeit von der geplanten Lobektomie optimal zu plazieren ?

## 5.3 Zielkriterium

Das Zielkriterium der Studie war das anatomische Ausmaß der Lobektomie inklusive Lymphadenektomie mit beiden Verfahren der Hilusversorgung.

## 5.4 Hypothese

Die Hypothese der Studie lautete, daß eine Lobektomie sowohl mit selektiver als auch mit simultaner thorakoskopischer Versorgung der Hilusstrukturen und Lymphadenektomie gemäß den Prinzipien der konventionellen Chirurgie und der onkologischen Leitlinien beim Bronchialkarzinom durchgeführt werden kann.

## 5.5 Material und Methodik

Die Studie wurde an insgesamt 21 Leichen vorgenommen. Alle Leichen waren nach einem an der Universität zu Graz entwickelten, speziellen Konservierungsverfahren präpariert worden. Die Leichen wurden vom Institut für Anatomie der Universität zu Graz (Direktor: Herr Prof. Dr. med. F. Anderhuber) zur Verfügung gestellt. Die Verstorbenen hatten zu Lebzeiten ihre Einwilligung zu Studienzwecken dem Institut für Anatomie Graz schriftlich hinterlegt. Kein Leichnam wies eine thorakale Verletzung oder Narben einer thorakalen Operation auf.

Insgesamt wurden 42 Lobektomien ausgeführt: 17 Unterlappenresektionen, 21 Oberlappenresektionen und 4 Mittellappenresektionen. Die Leichname wurden dazu in zwei Gruppen aufgeteilt: an 13 Leichen wurde die thorakoskopische Lobektomie mit selektiver Darstellung der Hilusgefäße und deren Versorgung sowie die systematische, radikale, ipsilaterale Lymphadenektomie entwickelt, an 8 erfolgte eine Lobektomie mit simultaner Hilusdissektion (SIS-Lobektomie) und Lymphadenektomie. Die entfernten Lymphknoten wurden von einem Pathologen der Universität zu Graz erfaßt. Die Dokumentation erfolgte nach dem Schema von Naruke (s. Abb. 2b).

Im Anschluß an die Lobektomie mit Lymphadenektomie wurde eine großzügige Thorakotomie vorgenommen, um das anatomische Ausmaß der Resektionen zu bestimmen, alle Organe der Thoraxhöhle zu inspizieren und unbeabsichtigte Verletzungen zu entdecken. Weiterhin wurde die Länge des Bronchusstumpfes in Millimetern ausgemessen und die Anzahl zurückgelassener Lymphknoten gezählt. Im Rahmen der Studie wurde die Resektion nur dann als erfolgreiche *radikale* Resektion betrachtet, wenn die in situ belassenen Bronchusstümpfe (ohne Klammernahtreihe) kürzer als 2 cm sowie ohne Parenchymreste waren und keine makroskopisch sichtbaren Lymphknoten im Bereich des Hilus und ipsilateral mediastinal (mit Ausnahme der Station 1 hochmediastinal) zurückbelassen wurden.

Alle Klammernahtreihen wurden auf Dichtigkeit überprüft. Bei der simultanen Absetzung der Hilusgefäße erfolgte gleichzeitig die Ausmessung des eventuell zurückgelassenen Parenchymrandes in mm.

Eingesetzt wurden die in der Tierstudie festgelegten endoskopischen Instrumente.

## 5.6 Intraoperative Komplikationen

Während der Operation wurden Verletzungen intrathorakaler Organe dokumentiert. Bei der Autopsie mußten gezielt alle Hilusgefäße im Operationsbereich sowie die angrenzenden großen Gefäße inspiziert werden.

## 5.7 Standardisierte vollständig thorakoskopische Lobektomie

### 5.7.1 Standardisierte thorakoskopische Lobektomie mit selektiver Versorgung der Hilusstrukturen

Am ersten Leichnam wurden die optimalen Trokarpositionen festgelegt. Dazu wurden verschiedene Varianten geprüft, bis die sorgfältige topografische Studie zur Festlegung der primär 4 (max. 5) Trokarinzisionsstellen führte.

Bedingt durch die stetige Verbesserung der thorakoskopischen Operationstechnik konnte schließlich ein standardisiertes Operationsverfahren entwickelt werden, welches im folgenden beschrieben wird und somit bereits ein Teil der Ergebnisse der Studie darstellt.

#### 5.7.1.1 Lagerung und Trokarpositionen

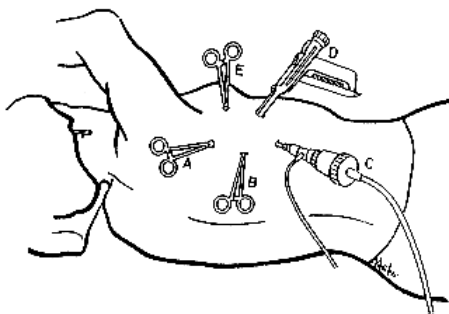


Abb. 10: Schematische Darstellung der Seitenlagerung und Trokarpositionen  
Position C = Optik

Nach Lagerung der Leichen auf der kontralateralen Seite, Fixierung und Abknickung im Hüftbereich um ca. 30 Grad wurde der erste Trokar in den 7. ICR der mittleren Axillarlinie eingebracht. Operateur und Assistenten stehen sich während der Operation gegenüber. Das gesamte Operationsteam arbeitete in Richtung der



Kamera, um Bewegungen entgegen der Blickrichtung der Kamera zu vermeiden (Abb. 10). Unter Sicht wurden anschließend alle weiteren Trokarhülsen eingebracht, in Abhängigkeit vom Eingriff: Unterlappenresektion 4. ICR VAL, 4. ICR HAL, 5. oder 6. ICR VAL und HAL Oberlappen (Mittellappen)resektion 3. oder 4. ICR VAL, 4. ICR Scapulaspitze, 6. oder 7. ICR VAL bzw. MAL. Die Trokaranordnung wird dabei individuellen Gegebenheiten angepaßt. Generell agiert der Operateur beidhändig, in einigen Fällen ist eine zusätzliche Trokarposition erforderlich, um einem weiteren Assistenten die Mitarbeit zu ermöglichen.

#### 5.7.1.2 Unterlappenresektion

(Abbildungen hier am Beispiel der Unterlappenresektion rechts)  
Der erste Operationsschritt besteht bei der Unterlappenresektion in der Dissektion des Lig. Pulmonale (Abb. 11). Dazu wird die gesamte Lunge vom Assistenten nach kranial gezogen (Endo-Retract oder Paddle). Die Durchtrennung des Ligamentum erfolgt mittels Elektrokauterisation. Dabei werden vorhandene Lymphknoten mit einem Endo-Dissect geborgen (Station 9).



Abb. 11: Dissektion des Ligamentum pulmonale mittels Endo-Shear. Die gesamte Lunge wird vom Assistenten mit einem Endo-Retract nach cranial gehalten.

(Abbildung in Anlehnung an 67, modifiziert und ergänzt um die endoskopischen Instrumente).

Anschließend wird die Vena pulmonalis inferior zirkulär freipräpariert und mit einem Endo-Rotulator umfahren. Es erfolgt nun die Absetzung der Vene mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin (Abb. 12 a). Die Abbildung auf der rechten Seite (12 b) stellt den intraoperativen Situs grafisch dar.

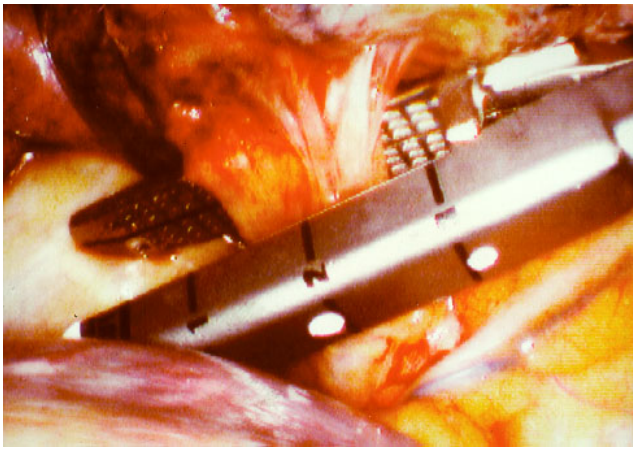


Abb. 12a: Intraoperativer Situs der Dissektion der V. pulmonalis inferior.

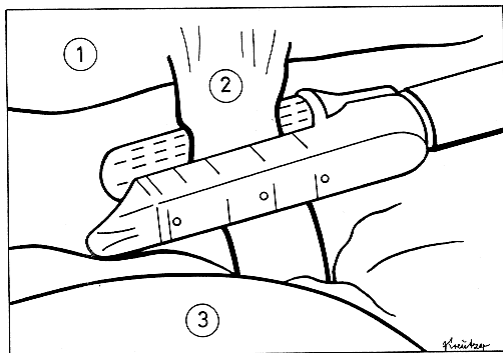


Abb. 12b: Grafische Darstellung zu a

1 = Unterlappen, 2= V. pulmonalis inferior, 3 = Diaphragma.

Im nächsten Schritt erfolgt die Dissektion der Parenchymbrücke zwischen Ober- und Unterlappen, respektive Mittellappen. Dazu werden Unterlappen und Oberlappen (Mittellappen) vom Assistenten in entgegengesetzte Richtungen – z.B. mit einem Endo-Retract – gezogen. Die Parenchymbrücken werden mit einem Endo-GIA 30, blaues Magazin, durchtrennt (Abb. 13 a und 13 b).

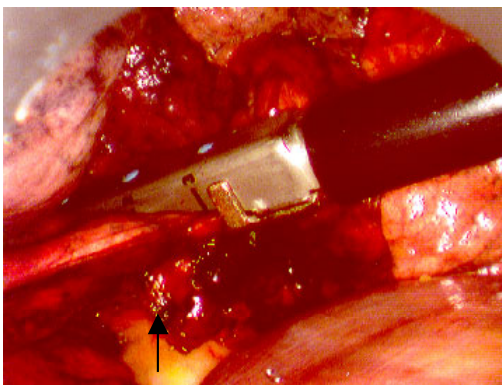


Abb. 13a: Intraoperativer Situs der Parenchymdurchtrennung mit einem Endo-GIA 30, blaues Magazin.

↑ = abgesetzte V. pulm. Inf.

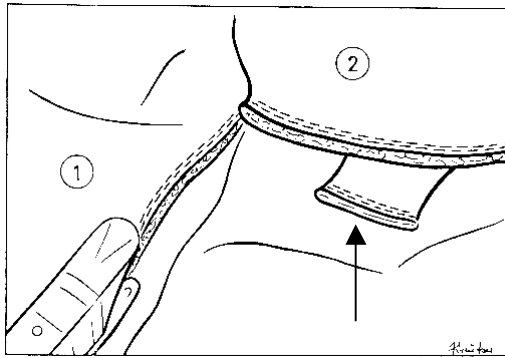


Abb. 13b: Grafische Darstellung zur Abb. oben

1 = Unterlappen, 2 = Oberlappen, ↑ = abgesetzte V. pulm. Inf.

In gleicher Einstellung des Operationssitus wird im Interlobärspalt die Pars basalis der A. pulmonalis präpariert (Abb. 14).

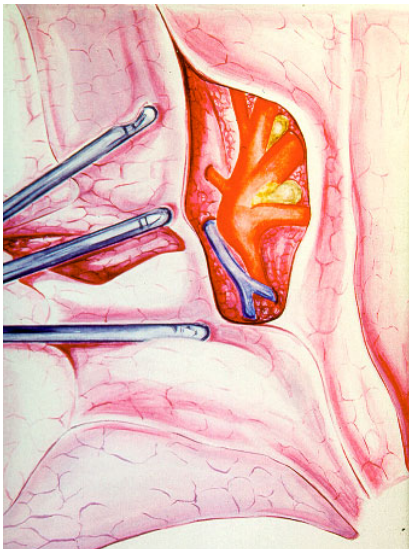


Abb. 14: Schematische Darstellung des Interlobärspaltes.

(Abbildung in Anlehnung an 67, modifiziert und ergänzt um das endoskopische Instrument).

Dazu haben sich für den Operateur Endo-Dissect sowie kleine, z. B. in einem Endo-Clinch eingespannte Tupfer bewährt. Die Abb. 15 a und b zeigen die zirkuläre Freipräparation der Pars basalis der A. pulmonalis.

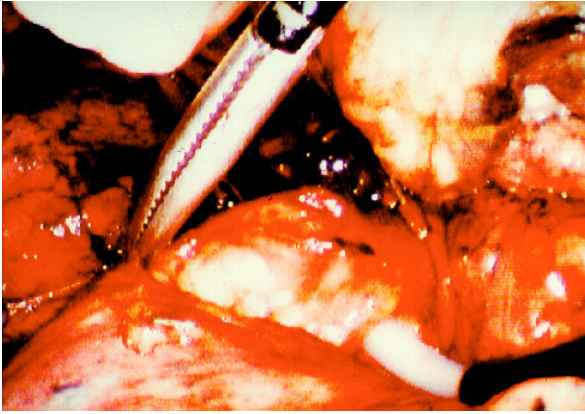


Abb. 15a: Die A. pulmonalis pars basalis wird mit einem Endo-Dissect zirkulär umfahren.

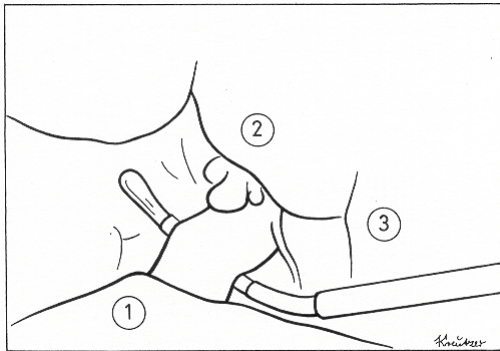


Abb. 15b: Grafische Darstellung zu Abb. oben

1 = Unter -, 2 = Ober- und 3 = Mittelappen

Nach sicherer Identifizierung der Pulmonalarterie, insbesondere des Abganges der Segmentarterie A6, wird diese ebenfalls mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin, durchtrennt.



Abb. 16: Grafische Darstellung des Abganges des Unterlappenbronchus mit isoliertem Bronchus für das Segment 6 (X).

XX = Mittellappenbronchus

(Abbildung in Anlehnung an 67, modifiziert und ergänzt um das endoskopische Instrument).

Zur Absetzung des Bronchus wurde ein Endo-GIA 30 (blaues Magazin) verwandt (Abb. 16 und 17). Kleinere Gefäße wurden mit einem Clip versorgt (Endo-Clip M).

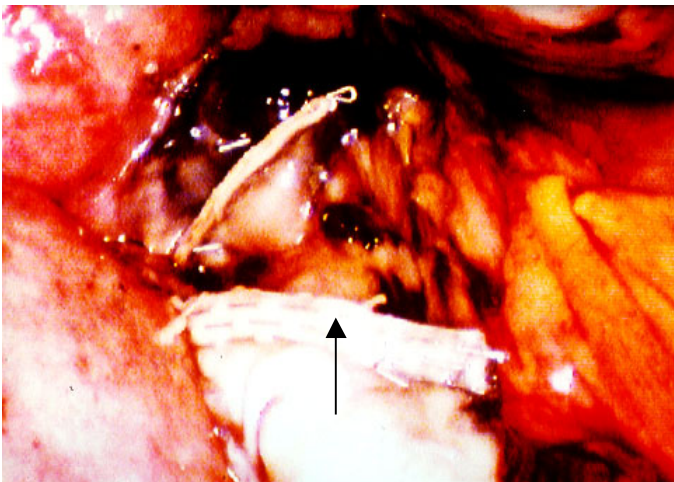


Abb. 17: Der mit einem Endo-GIA 30 blaues Magazin sicher abgesetzte Unterlappenbronchus. Deutlich erkennbar ist die Klammernahetreihe (↑).

Anschließend kann der Unterlappen geborgen werden (Abb. 18).





Abb. 18: Der Unterlappen wurde zur Bergung in einen Plastikbeutel (Endo-Catch II) verstaut und über eine auf maximal 5–6 cm erweiterte Trokarinzision (bevorzugt im 4. ICR) entfernt. Dazu war in keinem Fall eine Spreizung der Rippen erforderlich.

Im Anschluß an die Präparatebergung wurde die systematische ipsilaterale Lymphadenektomie vorgenommen (s. Abschnitt 5.7.1.5).

#### 5.7.1.3 Oberlappenresektion

(Abb. 19–25: Diese Aufnahmen erfolgten mit einer Spiegelreflexkamera Hopkins II Großbild-Optik 45° 26003, welche die Firma Karl Storz-Endoskope ® uns freundlicherweise für einige Tage zur Verfügung gestellt hatte. Alle Abbildungen stellen die Oberlappenresektion links dar, mit Ausnahme der grafischen Darstellungen 23 und 24).

Bei der thorakoskopischen Oberlappenresektion werden zunächst die den Oberlappen versorgenden Venen (Venenstamm) identifiziert (Abb. 19).

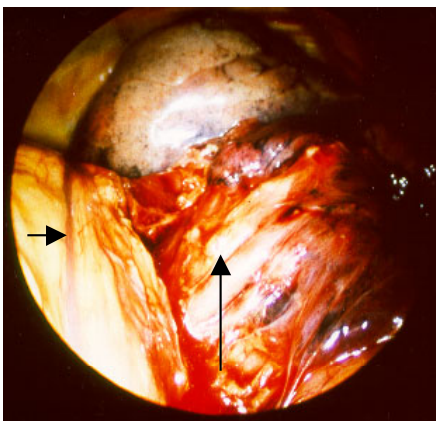


Abb. 19: Intraoperativer Situs mit Blick auf die zum Oberlappen ziehenden Venen (V. pulmonalis superior sinistra, ↑) des Lungenstiels.  
→ = N. Phrenicu

Dazu wird die mediastinale Pleura bogenförmig unter der Konkavität des Aortenbogens inzidiert (Elektrokauterisation und Dissector, gegebenenfalls Endo-Shear mit Strom). Der Assistent hält den Oberlappen nach kranio-lateral (Endo-Retract oder Paddle). Die zur Lingula auf der linken Seite ziehenden Venen (bzw. zum Mittellappen auf der rechten Seite) werden sorgfältig dargestellt. Der Stamm der die Segmente versorgenden Venen wird präpariert, zirkulär umfahren (Endo-Rotulator, Abb. 20), um danach mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin, durchtrennt zu werden.

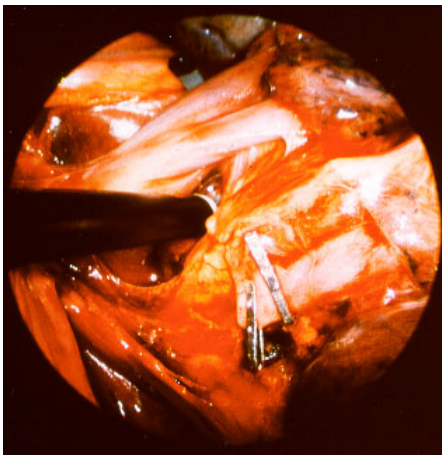


Abb. 20: Die zur Lingula ziehenden Venen (R. lingularis v. pulmonalis superioris) sind hier mit einem Clip (Endo-Clip -M) versorgt worden (intraoperativer Situs).

Der Endo-Rotulator umfährt zirkulär den Venenstamm (V. pulmonalis superior sinistra, R. apicoposterior und R. anterior v. pulmonalis superioris).

(Im vorliegenden Bsp. erfolgt gleichzeitig die Lingularesektion.)

Nach Absetzung der Pulmonalvenen ist die Identifizierung der Pulmonalarterie und ihrer Segmente möglich (Abb. 21 und 22). Die A. pulmonalis liegt auf der Konkavität des Aortenbogens. Die Zahl der Segmentarterien variiert stark (zwischen 3 und 8). Zunächst werden die A 1 und A 3 (Äste für das apikale und das posteriore Oberlappensegment) versorgt, anschließend die A 2. In der konventionellen Chirurgie wird vielfach mit der Dissektion der Arterie begonnen. Da diese aber teilweise von den Venen überdeckt ist, erfolgt endoskopisch besser zunächst die Versorgung der Venen.

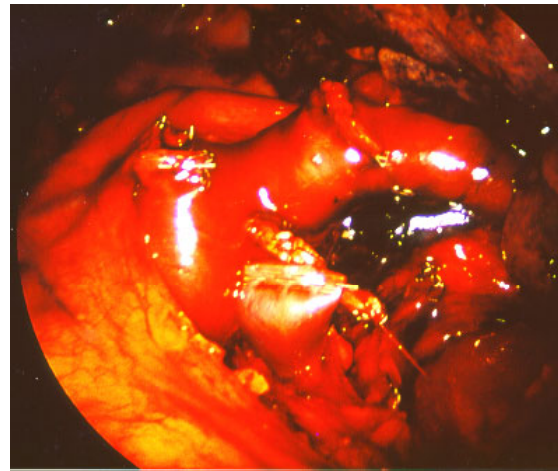
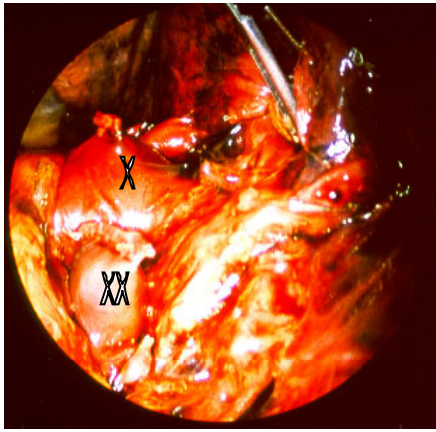


Abb. 21 und 22: Intraoperativer Situs mit den abgesetzten zum Oberlappen ziehenden Segmenten der Pulmonalarterie. Diese sind teilweise mit Clip (X) oder Endo-GIA 30 versorgt worden. XX = abgesetzte Pulmonalvenen

Die einzelnen Segmentarterien wurden in der vorliegenden Untersuchung mit einem Clip (Kosten geringer als bei einem GIA) sicher abgesetzt, allerdings sollte in der Klinik die Durchtrennung dann über einen Endo-GIA 30, weißes Magazin, erfolgen.

Die Abb. 23 und 24 verdeutlichen noch einmal schematisch die Dissektion des Oberlappenhilus am Beispiel des Oberlappen (rechts).



Abb. 23 und 24: Schematische Darstellung des Absetzen des Oberlappenhilus (Vene und Arterie). Abbildungen in Anlehnung an 67, modifiziert und ergänzt um die endoskopischen Instrumente)

Anschließend werden Ober- und Unterlappen entgegengesetzt vom Assistenten auseinander gehalten. Die anterioren und posterioren Segmentarterien können so versorgt werden, ebenso die zur Lingula ziehenden Äste. Die weiteren Präparationen erfolgen nach Umschlagen des Oberlappens nach ventral. Der



Oberlappenstammbronchus ebenso wie eventuell dorsal verlaufende Segmentarterien werden versorgt. Der Bronchus lobaris superior wird wiederum mit einem Endo-GIA 30 (blaues Magazin) abgesetzt (Abb. 25). Restliche Parenchymbrücken zwischen Ober- und Unterlappen (Mittellappen) werden mit einem Endo-GIA 30 (blaues Magazin) durchtrennt.

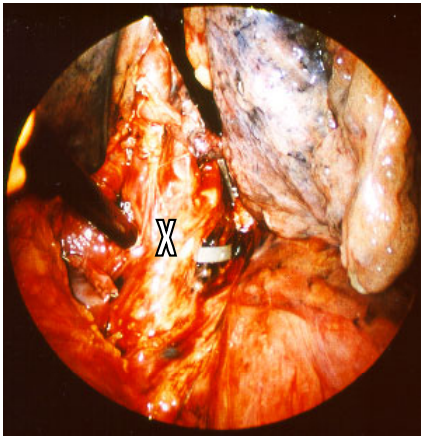


Abb. 25: Der Oberlappenbronchus ist identifiziert (X) und wird nach zirkulärer Freipräparation (Endo-Rotulator) mit einem Endo-GIA durchtrennt.

Die Bergung des Präparates erfolgt nach dem bereits für den Unterlappen bereits beschriebenen Verfahren. Die Lymphadenektomie wird in Abschnitt 5.7.1.5 dargestellt.

#### 5.7.1.4 Mittellappenresektion

Die Präparation beginnt mit der Darstellung der Mittellappenvene. Dazu werden der Ober- und Mittellappen vom Assistenten mit einem Paddle oder Endo-Retract nach dorsolateral gezogen. Die Pleura mediastinalis wird nahe am Lungenparenchym inzidiert und unter Schonung des N. phrenicus (nach medial schieben) kann der kaudale Rand der V. pulmonalis sup. dargestellt werden. Die Mittellappenvene wird sorgfältig identifiziert, zirkulär freipräpariert und mit einem Endo-Rotulator umfahren. Die Absetzung des Gefäßes erfolgt mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin.

Die Fissura interlobaris transversa wird mit einem Endo-GIA 30, blaues Magazin durchtrennt. Dieser Schritt kann bei fehlender Anlage der Parenchymspalte Probleme bei der Dissektion bereiten, dennoch ist eine nicht oder nur ungenügend angelegte Parenchymspalte kein unbedingter Grund zur Konvertierung. Die arterielle

Mittellappenversorgung muß sorgfältig dargestellt werden, da der Mittellappen in ca. 50 % von zwei Arterien versorgt wird. Der Assistent hält den Mittellappen und den Oberlappen nach ventral bzw. cranial und drückt den Unterlappen nach caudo-dorsal. Wichtig ist die sichere Darstellung des Abganges der posterioren Oberlappenarterie und der Unterlappenspitzenarterie.

Die Arterie wird mit einem Endo-GIA 30, weißes Magazin versorgt. Im Anschluß wird der Mittellappenbronchus präpariert.

#### 5.7.1.5 Systematische regionale Lymphadenektomie

Im Anschluß an die Resektion des betreffenden Lungenlappens erfolgte in allen Fällen eine systematische, radikale Lymphadenektomie ipsilateral. Dazu wurden auf der linken Seite die Stationen 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 und auf der rechten Seite die Stationen 2–4, 7, 8, 9, 10 disseziert.

Die Lymphknoten wurden, nach Stationen sortiert (Abb. 31, Seite 52), von einem Mitarbeiter des Institutes erfaßt. Im folgenden sind die wichtigsten Lymphknotenstationen und ihre thorakoskopische Dissektion dokumentiert. Notwendige Instrumente sind dafür: Endo-Dissect, Endo-Clinch (für kleine Tupfer zum Präparieren), Endo-Shear, Endo-Retract und / oder Paddle.

Die Abb. 26 a und b zeigen die Dissektion der Lymphknoten im Bereich der A. pulmonalis (entsprechend **Station 11/12**). Diese Dissektion kann in der Regel bereits bei der Präparation der Arterie erfolgen.

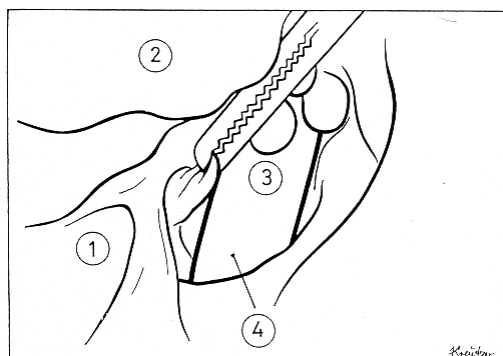
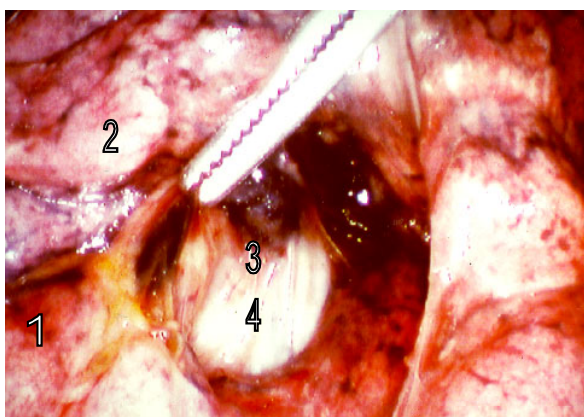


Abb.26 a und b: Intraoperativer Situs (rechts) und grafische Darstellung (links) der Lymphknoten-dissektion Station 11/12.

1 = Unterlappen, 2 = Oberlappen, 3 = LK, 4 = Arterie zum Unterlappen ziehend

Die Lymphknotendissektion der **Stationen 2–4** wird in den Abb. 27 a und b veranschaulicht. Das Lymphknotengewebe wird unter Schonung der Nn. Vagus und Phrenicus vorsichtig von der Trachea und der V. Azygos disseziert.

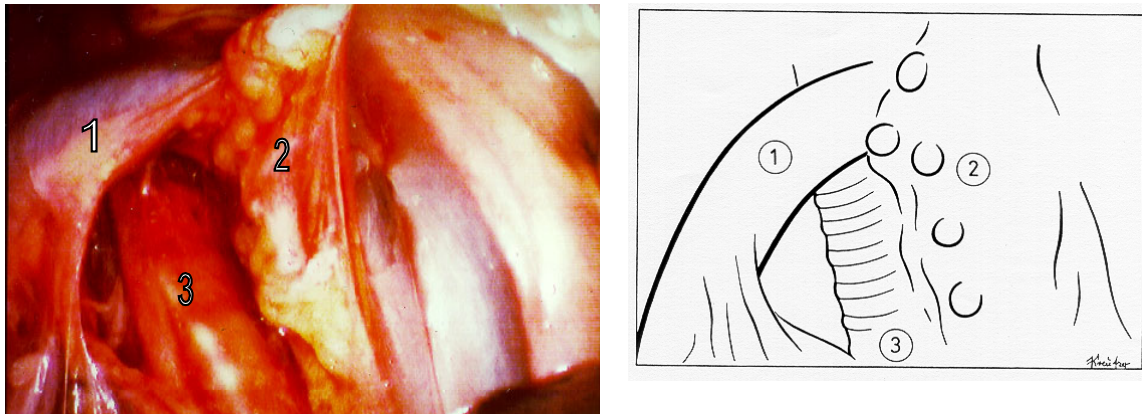


Abb. 27 a und b: Lymphknotendissektion Stationen 2–4 en-bloc, ein Absetzen (Durchtrennen) der V. Azygos ist dabei nicht erforderlich. (rechts intraoperativer Situs, links grafische Darstellung).

1 = Vena Azygos, 2 = LK, 3 = Trachea

Die Abbildung 28 zeigt die Resektion der paratrachealen Lymphknoten auf der linken Seite (**Station 3 / 4**). Zur Dissektion der Station 4 linksseitig ist die Mobilisation des Aortenbogens erforderlich (Notwendigkeit der Dissektion daher umstritten). Auch hier werden die Nn. vagus und phrenicus geschont.

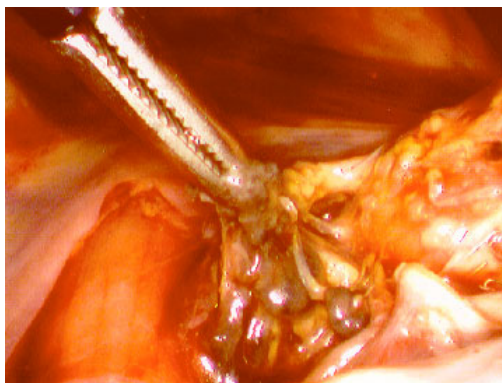
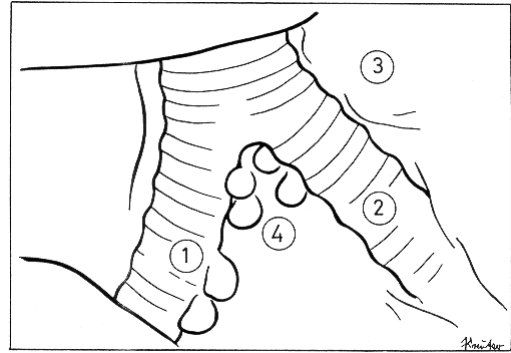
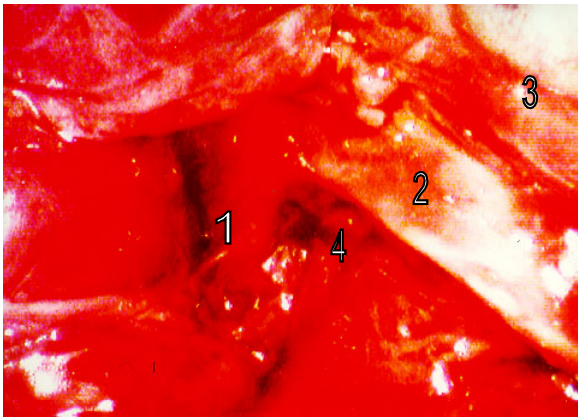


Abb. 28: Die Dissektion der Lymphknoten paratracheal links (Stationen 3–4).

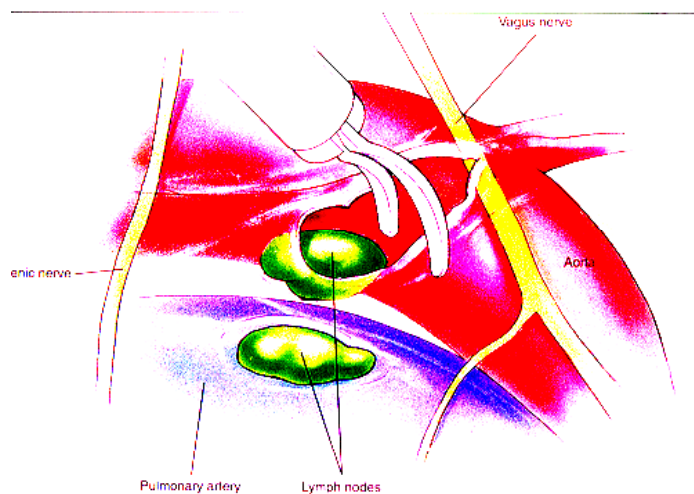
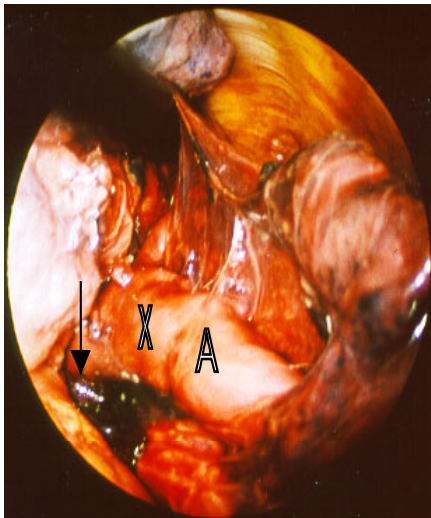
Die Lymphknotendissektion der **Station 7** (infracarinal) wird in den Abb. 29 a und b dargestellt.



**Abb. 29 a und b:** Lymphknotendisektion der Station 7 (infracarinale LK, rechts intraoperativer Situs, links grafische Darstellung);

1 = rechter Hauptbronchus, 2 = linker Hauptbronchus, 3 = linke Lunge, 4 = LK

Die Lymphknoten des aorto-pulmonalen Fensters (**Station 5**) können thorakoskopisch gut erreicht werden, wie auch in der schematischen Darstellung demonstriert wird (Abb. 30 a und b).



**Abb. 30 a und b:** Lymphknotendisektion im aorto-pulmonalen Fenster: links der intraoperative Situs, rechts die schematische Darstellung (aus: „Atlas of Thoracic Surgery“, Mark J. Krasna / Michael J. Mack; Quality Med. Publ. St. Louis 1994, S. 67). Auch hier sind die Nn. vagus und phrenicus bei der Präparation zu schonen.

X = Aorta, A = N. vagus/N. laryngeus recurrens sinister, ↓ = Lymphknoten



Abb.31: Die thorakoskopisch resezierten Lymphknoten werden den entsprechenden Stationen zugeordnet.

#### 5.7.1.6 Ergebnisse

26 thorakoskopische Lobektomien mit selektiver Hilusdissektion und mit systematischer radikaler Lymphadenektomie wurden an insgesamt 13 Leichen durchgeführt (13 Oberlappen-, 2 Mittellappen- und 11 Unterlappenresektionen).

##### *Operationszeit*

Die Operationszeit betrug 95 Minuten (Range 65–120 Minuten) und nahm mit zunehmender Operationserfahrung ab. Die zur Dissektion der Hilusgefäße notwendige Zeit belief sich auf 42 Minuten (Range 32–82 Minuten).

##### *Anzahl der resezierten Lymphknoten*

Es wurden  $15,6 \pm 4,3$  Lymphknoten entfernt.

##### *Thorakotomie, Vermessung des Bronchusstumpfes*

Zur Überprüfung der Radikalität und Sicherheit erfolgte eine großzügige Thorakotomie. Der Bronchusstumpf wurde in Millimetern ausgemessen. Die Länge des Bronchusstumpfes betrug dabei im Median 9 mm (Range 7–13 mm).



### *Intraoperative Läsionen*

Es konnten makroskopisch keine Leckagen der abgesetzten Hilusgefäße nachgewiesen werden. Es wurde weiterhin kein zurückgelassenes lymphatisches Gewebe an den einzelnen Stationen festgestellt. Die nach einem Score dokumentierten intraoperativen Verletzungen sind in der Tabelle 7 a zusammengefaßt.

Tabelle 7a: Intraoperative Komplikationen bei der selektiven Hilusdissektion an insgesamt 13 Leichnamen.

Score	Parenchym-läsionen	Gefäßver-Letzungen	Dauer der Hiluspräparation	Schwierigkeiten Hilusunterbindung
0	23	25	-	16
1	2	1	14	-
2	1	-	11	-
3	-	-	1	-

Erläuterungen zum Scoresystem der Tabellen 7a und b:

Parenchymläsionen : keine = 0; < 2cm = 1; > 2cm, aber thorakoskopisch Beherrschbar = 2; Konvertieren erforderlich = 3

Gefäßverletzungen : keine = 0; Blutstillung mit Clip möglich = 1; zusätzlicher Stapler erforderlich = 2; Konvertieren erforderlich = 3

Dauer der Hiluspräparation : < 30 Minuten = 0; > 30 < 60 Minuten = 1; > (=Grad der Schwierigkeiten) Minuten = 2; Konvertieren erforderlich = 3

Schwierigkeiten bei der Unterbindung der Hilusstrukturen:

(z.B. Stapler kann nicht eingeführt werden)

keine = 0; leichte Probleme (z.B. Zusatzligatur erforderlich) = 1; mittlere Probleme (z.B. „Nachstapeln“ notwendig) = 2, Konvertieren erforderlich = 3

#### 5.7.2 Standardisierte thorakoskopische Lobektomie mit simultaner Versorgung der Hilusstrukturen (SIS-Lobektomie)

Das Einbringen der Trokare erfolgte in Abhängigkeit von dem zu resezierenden Lungenlappen in Anlehnung an das oben beschriebene Verfahren der selektiven

Hilusdissektion. Die operativen Schritte bei der SIS-Lobektomie sind für die verschiedenen Lungenlappen nahezu identisch. Aus diesem Grund erfolgt eine allgemeine Darstellung der Resektion.

Bei der SIS-Lobektomie werden zunächst die Parenchymspalten zwischen den Lappen vertieft (Endo-GIA 30, blaues Magazin). Erst dann kann der Hilusbereich eingesehen und komplett (simultan) in einem Schritt versorgt werden (Abb.32).

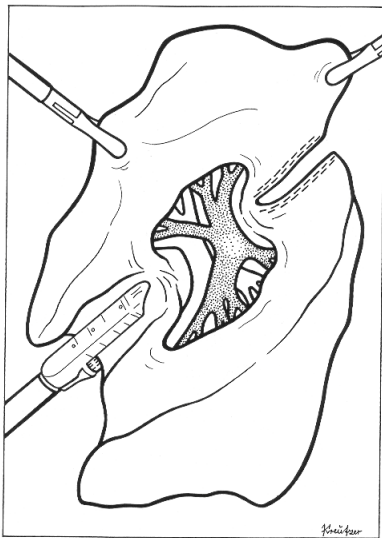


Abb. 32: Die Lungenlappen werden so auseinandergezogen, daß die Hilusregion ersichtlich wird und die Parenchymbrücken (Lappenspalten) zwischen ihnen durchtrennt werden können. (modifiziert nach 75)

Der den jeweils zu resezierenden Lappen versorgende Hilusbereich wird identifiziert. Um das zur Resektion notwendige Gummiband (z.B. einen Blasenkatheter oder ein Drainageband) zirkulär über den gesamten, den jeweiligen Lappen versorgenden Hilus, legen zu können, welches dann dem Klammernahtgerät (TA 60) als Führungsschiene dient, erfolgt die Schnitterweiterung einer Trokarstelle (bevorzugt 4. ICR) auf ca. 6 cm. Dabei wird auf keinen Fall ein Rippenspreizer verwandt (Abb. 33 und 34).



Abb. 33: Das Gummiband (die Spitze ist abgeschnitten worden) wird um den Hilus gelegt, wobei der Assistent den zu resezierenden Lungenlappen nach kranial zieht. Wenn das Band sicher um den Hilus geschlungen liegt, wird ein Ende des Bandes über die untere Branche des TA 60-Gerätes geschoben. (modifiziert nach 75 )

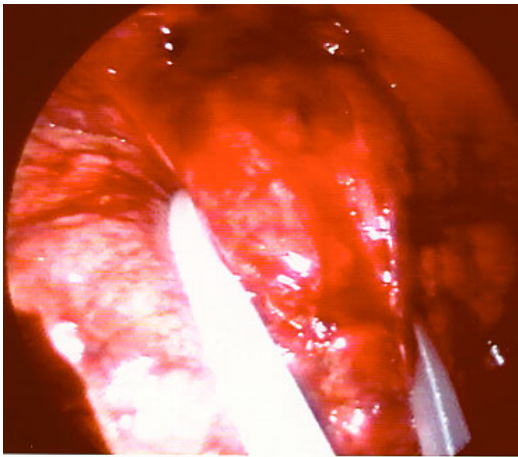


Abb. 34: Intraoperativer Situs mit Umschlingen des Hilus durch einen Gummikatheter.

Das Band (Gummikatheter) dient nun als Führungsschiene für das Klammernahtgerät (TA 60), welches durch vorsichtige Drehbewegungen, über die "utility-thoracotomy" eingeführt, so um den Hilus gelegt wird, daß beide Branchen sicher die zu durchtrennenden Hilusstrukturen umschließen. Erst jetzt wird das Band durch Zug wieder entfernt (Abb. 35 und 36) und das Gerät (ohne Messer) ausgelöst. Die Durchtrennung der Strukturen zwischen den Klammernähten erfolgt mit einem Skalpell.



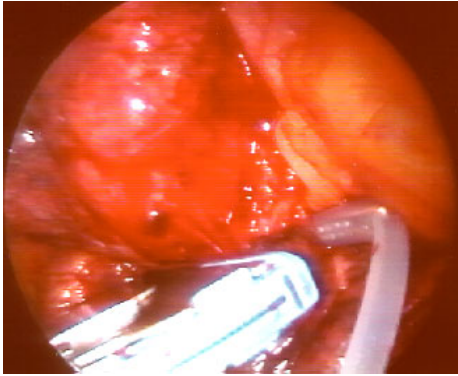


Abb.35: Das Gummiband wird an einem Ende über eine Branche des TA-Instruments geschoben.

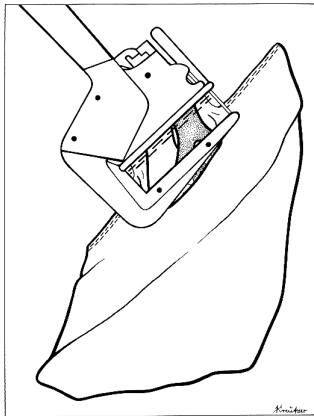


Abb.36: Das Klammernahtgerät wird ausgelöst, die Strukturen werden danach zwischen den Klammernahtreihen mit einem Skalpell durchtrennt. (modifiziert nach 75)

Das Präparat (in einem Endo-Catch II geborgen) wird über die kleine "utility-thoracotomy" entfernt. Die Lymphadenektomie erfolgt in gleicher Weise wie bereits oben beschrieben.

#### 5.7.2.1 Ergebnisse

Insgesamt wurden 16 SIS-Lobektomien an 8 Leichen durchgeführt (8 Oberlappen-, 6 Unterlappen- und 2 Mittellappenresektionen).

#### *Operationszeit*

Die Operationszeit betrug 65 Minuten (Range 45–95 Minuten). Zur Versorgung der Hilusgefäße wurden im Durchschnitt 25 Minuten benötigt (Range 15–35 Minuten).

### *Anzahl der resezierten Lymphknoten*

Es wurden  $14,3 \pm 2,1$  Lymphknoten entfernt.

### *Thorakotomie, Vermessung des Bronchusstumpfes*

Auch hier erfolgte zur Überprüfung auf Radikalität und Sicherheit eine großzügige Thorakotomie. Die Länge des Bronchusstumpfes betrug im Median 10 mm (Range 8–14 mm). Die Länge des zurückbelassenen Parenchymsaumes (mit abgesetzten Gefäßen) am Hilusbereich wies in 3 Fällen 0,3 cm auf, in den übrigen Fällen wurde kein Restparenchym registriert.

### *Intraoperative Läsionen*

Eine Insuffizienz der Hilusstrukturen konnte makroskopisch nicht festgestellt werden (Abb. 37 und 38).

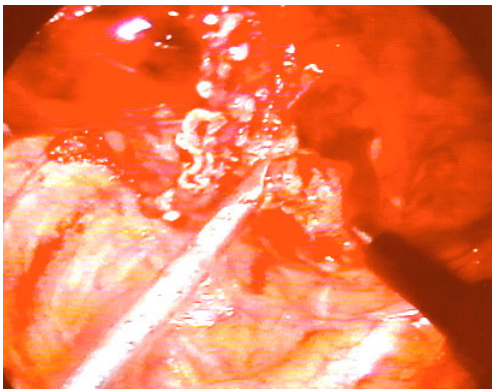


Abb. 37: Kontrolle des abgesetzten Hilus auf Dichtigkeit.

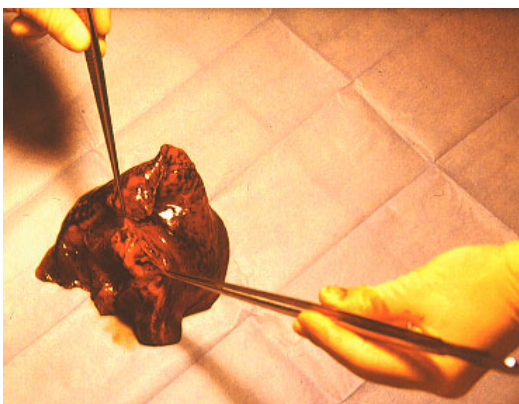


Abb. 38: Der entfernte Lungenlappen wird auf den sicheren Verschluß der Hilusgefäße und des Bronchus überprüft.

Die intraoperativ aufgetretenen Komplikationen wurden mittels eines Score-Systems erfaßt und sind in Tabelle 7b aufgelistet.

Tabelle 7b: Intraoperative Komplikationen bei der simultanen Hilusdissektion an insgesamt 8 Leichnamen (zum Scoresystem s. Abschnitt 5.7.1.6).

Score	Parenchym-läsionen	Gefäßver- letzungen	Dauer der Hiluspräparation	Schwierigkeiten Hilusunterbindung
0	14	16	2	16
1	2	-	12	-
2	-	-	2	-
3	-	-	-	-

## 5.8 Diskussion

Die Rolle der minimal-invasiven Chirurgie beim Bronchialkarzinom ist umstritten (5; 14; 27; 79; 84; 90; 115; 121; 134; 139; 148). Argumente gegen die Anwendung der minimal-invasiven Tumorchirurgie sind neben dem Risiko der intraoperativen Tumorzellverschleppung durch vermehrte Manipulationen am Tumor oder am tumortragenden Organ die angeblich inadäquate Radikalität (eingeschränkte Lymphadenektomie, verbleibendes Restparenchym am abgesetzten Hilus v.a. bei der simultanen Hilusdissektion) und die hieraus abgeleitete Vermutung einer schlechteren Langzeitprognose für Patienten mit einem minimal-invasiven chirurgischen Eingriff (3; 27; 97; 129). In der vorliegenden chirurgisch-anatomischen Studie an menschlichen Leichnamen wurde das Ausmaß der Radikalität nach thorakoskopischen onkologischen Lobektomien durch anschließende großzügige Thorakotomien überprüft. Diese definitive Qualitätskontrolle ergab, daß entsprechend den Prinzipien der konventionellen Tumorchirurgie das "tumortragende" Organ nicht nur in gleicher Ausdehnung reseziert werden konnte, sondern auch die zentralen Versorgungsgefäße ursprungsnahe abgesetzt, alle abhängigen Lymphknotenstationen entfernt worden waren und bei der SIS-Lobektomie kein oder nur minimalster Parenchymsaum verbleibt. Beide Operationsverfahren – die simultane und die selektive Hilusdissektion – genügen daher den Anforderungen an eine onkologisch adäquate Resektion. Ob eines der beiden Verfahren signifikante Vorteile für den Patienten bietet, muß Gegenstand klinischer prospektiv-randomisierter Studien sein. Aus den Erfahrungen der vorliegenden Phase I-Studie zeigt sich zwar

eine kürzere Operationszeit für die SIS-Lobektomie, allerdings birgt die "utility-thoracotomy", wie bereits eingangs erwähnt, die Gefahr einer höheren Traumatisierung. Letzteres kann sich negativ auf die postoperative Schmerzintensität auswirken. Als erwiesen wird angesehen, daß bei entsprechender Operationstechnik eine thorakoskopische Karzinomresektion mit Lymphadenektomie onkologisch adäquat gemäß den eingangs (s. Abschnitt 3) festgelegten Definitionen durchgeführt werden kann. (Eine Lymphadenektomie der kontralateralen Seite wäre technisch möglich, ebenso die Dissektion der Lymphknotenstation 1 [hoch-mediastinal]. Da aber bis heute der Stellenwert der Lymphadenektomie beim Bronchialkarzinom nicht geklärt ist, und extensivere Eingriffe bisher keine Vorteile ergaben, wurde auf diese Erweiterung des Eingriffes verzichtet.)

In den anatomisch-chirurgischen Untersuchungen der Phase I-Studie wurde der gesamte Operationsablauf sowohl für die selektive als auch die simultane thorakoskopische Hilusdissektion im Detail festgelegt. Diese Standardisierung der Operationsverfahren erhöhte nicht nur die Effizienz, wie sich an den immer kürzer werdenden Operationszeiten zeigte, sondern garantierte auch, daß tatsächlich eine radikale onkologisch adäquate Resektion vorgenommen wurde. Alle Operationsverfahren wurden derart entwickelt, daß sie den folgenden onkologischen Kriterien entsprachen:

1. Monoblock-Resektion des „tumortragenden“ Lungenlappens mit minimalen Manipulationen,
2. systematische ipsilaterale Lymphadenektomie und
3. sichere Absetzung der Hilusgefäße inklusive Bronchus (hier mit zwei verschiedenen Operationsmethoden selektive und simultane Hilusdissektion).

Die vorliegende Studie ist die bisher einzige, die tatsächlich nachweist, daß das anatomische Ausmaß der thorakoskopischen Resektion bei einem Bronchialkarzinom dem der konventionellen Chirurgie entspricht. Vorhergehende Studien erheben u.a. den Anspruch, eine Resektion, bzw. Lymphadenektomie radikal durchgeführt zu haben (s. Tabelle 8). Sie waren nicht in der Lage, ihren Anspruch zu belegen, u.a. deshalb, weil die Anzahl der Lymphknoten kein Beweis ist, sondern lediglich ein Indikator. Da die Anzahl der Lymphknoten im entfernten Präparat je nach Individuum und Untersuchungstechnik erheblich schwankt, kann von einer bestimmten Anzahl entfernter Lymphknoten nicht auf eine adäquate radikale

Resektion geschlossen werden. Von der UICC wird zwar empfohlen, mindestens 6 Lymphknoten zu entfernen, um ein Staging vornehmen zu können, der Nachweis von 6 entfernten Lymphknoten läßt aber nicht die Schlußfolgerung zu, daß tatsächlich eine radikale Resektion vorgenommen wurde.

Zu Beginn der Studie wurde besonders darauf geachtet, daß die optimale Position der Trokarhülsen gefunden wurde. Dazu wurden sukzessiv bis zu 7 Trokare in mehreren Variationen eingebracht, bis die optimale Lage für jeden Eingriff gefunden wurde. Diese standardisierte Lage der Trokare garantierte während der gesamten Operationszeit einen direkten Zugang zum Operationsfeld und reduzierte zugleich die Anzahl der Trokarinzisionen auf ein Minimum. In der Literatur werden verschiedene Anordnungen der Trokare, z.T. sehr ungenau, beschrieben: als "15 x 15 cm-Feld" über dem zu resezierenden Lappen, als Baseball-Trigonum (in Anlehnung an die Aufstellung der Spieler beim Baseball) oder als rhombusförmige Figur über dem zu resezierenden Lungenlappen. Da die Anzahl und die Lage der Trokarinzisionen sowie die zusätzliche – teilweise sehr großzügige – "access-thoracotomy" von jedem Autor anders beschrieben werden, ist ein direkter Vergleich des Operationsvorgehens sowie der klinischen Ergebnisse nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich (s. Tabelle 1) (161).

Trokarhülsen sollten generell so eingebracht werden, daß Instrumente gemeinsam in derselben Blickrichtung auf das Operationsfeld eingesetzt werden können aber gegensätzliches Arbeiten ebenfalls möglich ist. In der Studie wurden die instrumentellen Zugänge so angelegt, daß sie möglichst alle in dieselbe Richtung ausgerichtet waren wie die Optik. Damit wird das seitenverkehrte Arbeiten gegen die Blickrichtung auf ein erträgliches Minimum reduziert. Die Trokarhülsen müssen außerdem einen gewissen Abstand zueinander haben, und sie sollten über eine notwendige Distanz zum Situs verfügen, um die Beweglichkeit der Instrumente zu erhöhen und jedes "Hebeln" zu vermeiden. Wenn diese elementaren Dinge nicht beachtet werden, wird die thorakoskopische Operation unnötig schwieriger. Bei optimaler Lage der Trokare ist mit den 3–4 Inzisionen eine "rein" thorakoskopische Lobektomie möglich. Für die Einführung in die Klinik, so wurde im Verlauf festgestellt, reichen in der Regel 3 Trokarinzisionen aus. Auf eine "access-thoracotomy" kann nach den Ergebnissen der hier vorliegenden Phase I-Studie bei der selektiven Hilusdissektion verzichtet werden. Damit benötigt man kein konventionelles Instrumentarium, welches nur unnötigen Druck auf den Interkostalnerven ausübt und

die Entstehung von Neurinomen provoziert (s. auch Abschnitt 6.). Trokarhülsen sollten bei Anwendung im klinischen Bereich flexibel sein, damit der durch die Instrumente bedingte Druck gegen die starren Rippen ausgeglichen wird. Dazu stehen Trokare verschiedener Firmen (u.a. Ethicon®, Tycon/Auto-Suture®) zur Verfügung. Im hier vorzustellenden Leichenversuch wurde auf die Benutzung dieser weichen Hülsen aus Kostengründen verzichtet.

Bei keiner Operation wurde eine Staplerdysfunktion registriert, die Hilusgefäße wurden in allen Fällen sicher abgesetzt. Dabei muß die Wahl des richtigen Magazins beachtet werden, d.h. ein blaues Magazin ist z.B. geeignet, um den Bronchus zu verschließen, aber zum Absetzen der Gefäße nicht zu empfehlen (Blutungsgefahr!).

Bei der Dissektion der Hilusgefäße ist immer, auch im konventionellen Verfahren, die Gefahr der Verletzung gegeben. Aus der Erfassung der intraoperativen Verletzungen bei der selektiven Dissektion der Hilusstrukturen wird in der Studie die Läsion eines größeren Gefäßes deutlich. Vor zu grobem Präparieren wird deshalb gewarnt. Weiterhin darf das endoskopische Instrumentarium nur mit kleinen Bewegungen eingesetzt werden. Auf die Vermeidung traumatisierender Faßzangen wurde bereits eingegangen (s. 4.).

Mit der vorliegenden chirurgisch-anatomischen Studie wurde die Hypothese bestätigt, daß eine Lobektomie sowohl mit selektiver als auch mit simultaner thorakoskopischer Versorgung der Hilusstrukturen und Lymphadenektomie gemäß den Prinzipien der konventionellen Chirurgie und der onkologischen Leitlinien beim Bronchialkarzinom durchgeführt werden kann. Desweiteren wurden standardisierte Operationsverfahren entwickelt, die jetzt, nach Überprüfung auf Radikalität und Sicherheit ihre Einführung in die Klinik erhalten können.

Es gilt selbstverständlich weiterhin, daß, wenn bei Patienten einzelne Operationsschritte nicht eindeutig ausführbar und der Tumor gemäß der Operationsplanung nicht sicher resezierbar sein sollten, die laparoskopische Operation unbedingt zu einer konventionellen Operation konvertiert werden muß, um der Forderung nach einer radikalen R0-Resektion des Karzinoms zu genügen. Zur Dokumentation der thorakoskopischen radikalen Resektion sollte deshalb bei allen Patienten eine Video-Aufzeichnung erfolgen, damit die Radikalität der Operation auch retrospektiv demonstriert werden kann.

Tabelle 8: Beispiele für verschiedene minimal-invasive Operationsmethoden zur Lobektomie mit / ohne LAD (12; 19; 30; 36; 46; 50; 51; 59; 61; 73; 75; 109; 113; 114; 132; 145; 146; 147)

Autoren		Jahr	Operationsverfahren	Angaben zur LAD	n
Fromont	Chirurg	1992	Thorakoskopisch	keine Angaben	1 (Mittellappen)
Lewis	Ann Thorac Surg	1992	VATS	sampling	3
Kirby	Ann Thorac Surg	1993	VATS***	Mediastinoskopie	23
Walker	J Thorac Cardiovasc Surg	1993	VATS	sampling	11
Hazelrigg (VATS-Study Group)	Ann Thorac Surg	1993	VATS	keine Angaben	38
Walker	Thorax	1993	VATS	keine Angaben	6
Giudicelli	Ann Thorac Surg	1994	VATS*** vs. Muscle Sparing Thoracotomy	systematisch	44 vs. 23
Casadio	J Cardiovasc Surg	1994	VATS	sampling	3
De Letter	Surg Laparosc & Endosc	1995	VATS	keine Angaben	3
Roviaro	Ann Thorac Surg	1995	VATS	systematisch	52
Lewis	J Thorac Card Surg	1995	VATS / SIS - Lobektomie	nicht systmatisch	16
Rossi	Surg Laparosc & Endosc	1996	Thorakoskopisch*	extended	19
Walker	Int Surg	1996	VATS	keine Angaben	72 / 4**
Iwasaki	J Cardiovasc Surg	1996	Two window method***	durchgeführt	25
Stamatis	Chirurg	1996	VATS	systematisch	38
Kaseda	Surg Endosc	1997	VATS	extended dissection	36
Iwasaki	Thorac cardiovasc Surg	1997	VATS***	extended	14
Poulin	Surg Endosc	1997	Thorakoskopisch****	sampling	18

° Lobektomie bei benigner Erkrankung, \* Präparat wird im Bergebeutel zerkleinert, \*\* Bilobektomie, \*\*\* immer mit Einsatz eines Rippenspreizers, \*\*\*\* zur Präparatebergung erfolgt eine Rippenteilresektion

## **6. Einführung des thorakoskopischen Operationsverfahrens in die Klinik (Pilotstudie)**

### **6.1 Ziel**

Die Übertragung der gewonnenen Erfahrungen aus den Phase I-Untersuchungen (Tierexperiment und chirurgisch-anatomische Studie am Leichenmodell) in den klinischen Bereich diente zum Nachweis der Sicherheit dieses neuen Operationsverfahrens in der Klinik.

Gleichzeitig sollten mögliche Vorteile der thorakoskopischen Lobektomie gegenüber der konventionellen Operationsmethode (Kontrollgruppe) eruiert werden in Vorbereitung sich anschließender randomisierter Studien zur Frage der Früh- und Spätergebnisse (Phase IIIA und IIIB) bei thorakoskopisch resezierten Bronchialkarzinomen.

### **6.2 Hypothese**

Die Hypothese der Studie lautete, daß eine standardisierte thorakoskopische Lobektomie von einem durch Tierversuche und anatomisch-chirurgische Studien geschulten Operationsteam in den klinischen Alltag eingeführt und mit der gleichen intra- und postoperativen Komplikationsrate durchgeführt werden kann wie eine konventionelle Lobektomie.

### **6.3 Zielkriterien**

Die Hauptzielkriterien der Studie waren die intra- und postoperative Morbidität und Letalität der thorakoskopischen Lobektomie vergleichend zur konventionellen Kontrollgruppe.

Die Nebenzielkriterien der Pilotstudie waren Parameter, die den intra- und postoperativen Verlauf bei den thorakoskopischen und konventionellen Resektionen beschreiben können. Dazu gehören:



1. Operationsdauer, intraoperativer Blutverlust, Konvertierungsrate,
2. stationärer Aufenthalt, Liegedauer der Thoraxdrainage,
3. Vergleich der resezierten Lymphknoten (Anzahl) und Kontrolle auf sichere Absetzung des Tumors im Gesunden, d.h. die R0-Resektion,
4. die postoperative Lungenfunktion (FVC und FEV1),
5. der postoperative Analgetikaverbrauch und die Schmerzintensität,
6. die Beeinflussung des Immunsystems und
7. die Reaktion der Entzündungsparameter.

Ein klinisch relevanter Fortschritt in der Behandlung des Bronchialkarzinoms wurde dann angenommen, wenn die thorakoskopische Resektion mit vergleichbarer intra- und postoperativer Morbidität einhergeht und für mindestens 3 der 7 oben genannten Kriterien Vorteile thorakoskopischer Resektionen im Vergleich zur konventionellen Kontrollgruppe nachweisbar waren. Diese Parameter sollten dann Gegenstand randomisierter prospektiver Studien (Phase IIIA) sein.

#### 6.4 Ein- und Ausschlußkriterien

Einschlußkriterien: In die Studie wurden Patienten aufgenommen

- mit dem Verdacht auf ein peripher gelegenes, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (klinisch T1 / T2), die zu einer elektiven Operation anstanden. Das Verdachtsmoment eines Bronchialkarzinoms gründete sich dabei auf klinische, radiologische und / oder histologische Untersuchungsergebnisse.

Ausschlußkriterien: Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten

- mit dem klinischen (radiologischen) Verdacht auf ein T3 bzw. T4-Karzinom, da dann keine thorakoskopische Resektion gerechtfertigt wäre,

und gemäß den Erfahrungen der tierexperimentellen und chirurgisch-anatomischen Untersuchung

- mit massiven Verwachsungen zwischen Lunge und Thoraxwand, so daß kein Pleuraspalt (mehr) ausgebildet und eine endoskopische Präparation nicht möglich war (intraoperative Festlegung),
- die eine Einlungenventilation nicht tolerieren konnten.

Wenn intraoperativ der präoperativ beschriebene Tumor thorakoskopisch nicht sicher eruiert werden konnte, erfolgte eine Konvertierung.

## 6.5 Operationstechniken

Alle Patienten, die thorakoskopisch operiert werden sollten, wurden im Rahmen der präoperativen Aufklärung ausführlich über die möglichen Vor- und Nachteile der neuen Operationstechnik aufgeklärt.

Bei der Beschreibung der Operationstechnik wurde unterschieden zwischen:

konventionell: geplante konventionelle Resektion ohne thorakoskopischen Operationsanteil,

thorakoskopisch mit selektiver Hilusdurchtrennung: komplett thorakoskopische Resektion gemäß den erarbeiteten Standards ohne Anwendung konventioneller Instrumente und ohne Anlage einer "utility-thoracotomy",

konvertiert: Umwandlung eines thorakoskopisch begonnenen Eingriffs durch Thorakotomie in eine konventionelle Operation.

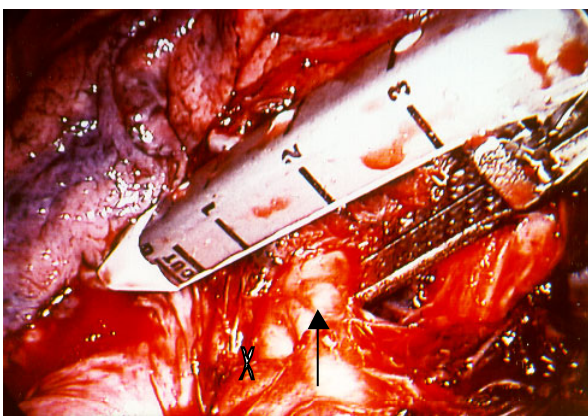


Abb. 39: Beispiel für den intraoperativen Situs – Absetzen der Unterlappenarterie rechts. Deutlich zu erkennen ist der Abgang der Arterie für das Segment 6 (X) und die Pars basalis a. pulmonalis (↑).

## 6.6 Patientenrekrutierung

### 6.6.1 Anzahl der aufgenommenen Patienten

Nach Abschluß der obligatorischen präoperativen Diagnostik (Röntgen-Thorax, Bronchoskopie, CT) entsprachen 31 Patienten den primären onkologischen Einschlusskriterien und wurden thorakoskopiert. Bei 3 (9,6 %) von ihnen fanden sich intraoperativ massive Verwachsungen zur Pleura parietalis und im Lappenspalt bzw. ein ausgedehnter Tumorbefund, so daß sie definitionsgemäß aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Als aktuelle Kontrollgruppe dienten 16 Patienten, die nach der präoperativen Aufklärung über die Thorakoskopie als eine noch im Stadium der Erprobung befindlichen Operation eine konventionelle Operation wünschten. Davon wurden 2 (12,5 %) Patienten auf Grund eines ausgedehnten intraoperativen Tumorbefundes, der eine Pneumonektomie erforderlich machte, von der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten dieser Gruppe wurde das Karzinom konventionell über eine anterolaterale Thorakotomie reseziert.

### 6.6.2 Peri- und postoperatives Management

Die peri- und postoperative Überwachung und Therapie war in beiden Gruppen identisch und entsprach dem Klinikstandard der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité (Thromboseprophylaxe, perioperative Antibiotikagabe, Röntgen-Thorax, Laborkontrollen und Verbandswechsel).

Ferner wurden zusätzlich in beiden Gruppen folgende Parameter gemessen:

- Lungenfunktion (FEV1/FVC)

Die postoperative Lungenfunktionsüberprüfung (FVC und FEV1) wurde mit einem transportablen Meßgerät (Purita Bennett PB 100) am 1., 2. und 5. Tag sowie am Entlassungstag erfaßt.

- Schmerzmittelbedarf (Morphin mittels PCA-Pumpe / IVAC, keine Basalrate, Bolus 2 mg, Refraktärzeit 10 Minuten) nach 24 Stunden postoperationem.

- Immunologische Parameter (DR+-Monozyten) sowie Entzündungsparameter (Leukozyten und CrP) am 1., 2. und 5. Tag sowie am Entlassungstag.
- Erfassung der Schmerzintensität in Ruhe und beim Husten mittels Visueller Analogskala (VAS) 24, 36 und 48 h postoperationem.

Weiterhin wurden Dauer, Art und Ausdehnung des operativen Eingriffes sowie eventuelle peri- und postoperative Komplikationen dokumentiert.

Alle Operationen, sowohl konventionell als auch thorakoskopisch, wurden vom selben Operationsteam durchgeführt. Die minimal-invasiven Eingriffe erfolgten gemäß den in den vorhergehenden chirurgisch-anatomischen Untersuchungen erarbeiteten Standards zur selektiven Hilusdissektion. Die konventionellen Operationen wurden gemäß der festgelegten Leitlinien (s. Abschnitt 3) ausgeführt.

Die Patienten beider Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Komorbidität und Tumorlokalisation (Tabelle 9) (Der höhere Altersdurchschnitt in der thorakoskopischen Gruppe ist bedingt durch 4 (Patienten  $\geq$  70 Jahre).

Tabelle 9: Angaben (n) zu den Patienten beider Operationsgruppen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Tumorlokalisation.

	Thorakoskopische Lobektomie	Konventionelle Lobektomie *
Alter	60,4 (44-78)	47,5 (45-70)
Geschlecht		
weiblich	10	1
männlich	8	13
Vorerkrankungen		
Kardio-vaskulär	7	5
Pulmonal	3	2
Diabetes mellitus	1	0
Neurol.-psychiat.	2	2
Tumorlokalisation		
Oberlappen	9	7
Mittellappen	5	2
Unterlappen	14	5

\* nicht einbezogen wurden Patienten mit einer Pneumonektomie (n=2)

### 6.6.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der erhobenen Befunde und Meßergebnisse erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test für nichtparametrische Tests und der Rangvarianzanalyse für wiederholte Messungen.

## 6.7 Ergebnisse

### 6.7.1 Komplikationen und Morbidität

#### 6.7.1.1 Intraoperative Komplikationen und Blutverlust

Intraoperativ wurden in keinem Fall Komplikationen (Blutungen, Verletzungen von Nachbarorganen, Tumoreröffnungen) registriert.

Der Blutverlust wurde vom Operateur in der thorakoskopischen Gruppe auf 150 ml  $\pm$  60 ml geschätzt, in der konventionellen Gruppe auf 180 ml  $\pm$  100 ml ( $p > 0,1$ ). In keinem Fall wurde perioperativ eine Bluttransfusion erforderlich.

#### 6.7.1.2 Postoperative Komplikationen, Morbidität und Letalität

Bei 4 (14,2%) thorakoskopisch operierten Patienten traten insgesamt 4 (14,2%) postoperative Komplikationen auf: in 2 (71, %) Fällen kam es zur Bildung einer Parenchymfistel (Air-Leak), welche einen rezidivierenden Pneumothorax nach Abklemmen der Drainage bedingte. Die Drainage wurde dadurch länger ( $> 7$  Tage) als die sonst üblichen 1–2 Tage belassen (Gesamtdurchschnitt: 5,5 Tage). Eine operative Intervention war in keinem Fall notwendig. Ein Patient entwickelte postoperativ ein Durchgangssyndrom. In einem anderen Fall mußte eine Blutung aus einem Interkostalgefäß operativ versorgt werden. Diese Re-Intervention konnte ebenfalls thorakoskopisch vorgenommen werden. Kardiale Komplikationen traten nicht auf (Tabelle 10) .

Dagegen traten bei 7 (50,0 %) konventionell operierten Patienten insgesamt 11 (78,6 %) postoperative Komplikationen auf ( $p < 0,05$ ): in 5 Fällen kam es wie in der Gruppe der thorakoskopischen Operationsverfahren zur Bildung einer Parenchymfistel (Air-Leak), welche u.a. einen rezidivierenden Pneumothorax nach

Abklemmen der Drainage bedingte. Die Drainage mußte dadurch bis maximal 14 Tage belassen werden (Durchschnitt: 6,5 Tage). Bei einem dieser Patienten kam es zusätzlich zur Entwicklung eines Durchgangssyndroms. In einem weiteren Fall mußte eine postoperative Blutung durch eine Re-Thorakotomie versorgt werden, bei einem anderen Patienten trat eine Recurrensparese auf. Kardiale Komplikationen (v.a. Herzrhythmusstörungen) wurden zusätzlich bei 4 der Patienten mit einer Parenchymfistel registriert (Tabelle 10).

Die Letalität betrug in beiden Gruppen 0.

Tabelle 10: Angaben (n) zu den postoperativen Komplikationen in beiden Operationsgruppen.

Komplikationen postoperativ	Thorakoskopische Lobektomie	Konventionelle Lobektomie *
Air leak	2	5
Kardio-vaskulär	0	4
Neurol.-psychiatrisch	1	1
Recurrensparese	0	1
Re – Op	1	1
Blutung	1	1

\* nicht einbezogen wurden Patienten mit einer Pneumonektomie (n=2)

#### 6.7.2 Operationszeiten

Die Operationsdauer betrug in der thorakoskopischen Gruppe im Median 81,5 Minuten (Range 35–375 Minuten), in der konventionellen Gruppe 105 Minuten (Range 75–125) ( $p>0,1$ ).

### 6.7.3 Stationäre Verweildauer

Die durchschnittliche postoperative stationäre Verweildauer betrug für die thorakoskopische Gruppe 10,4 Tage (2–19 Tage), für die konventionell operierten Patienten 14,4 Tage (7–30 Tage) ( $p > 0,1$ ).

Ein postoperativer Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation erfolgte bei 21 (84%) der thorakoskopisch operierten Patienten, hier betrug die Verweildauer im Median 1,4 Tage (1–5 Tage). 11 (84,6%) der Patienten der konventionellen Gruppe wurden postoperativ ebenfalls auf der chirurgischen Intensivstation betreut, die Verweildauer lag im Median bei 2,4 Tagen (1–5 Tage) ( $p > 0,1$ ).

### 6.7.4 Anzahl der resezierten Lymphknoten

In allen Fällen wurde im Anschluß an die Lobektomie eine systematische Lymphadenektomie der ipsilateralen Lymphknoten durchgeführt. Im Median wurden thorakoskopisch 12,2 (5–18) Lymphknoten reseziert, vergleichbar mit konventionell 12,8 (6–35) Lymphknoten ( $p > 0,1$ ).

### 6.7.5 Histologie und Tumorstadien

Die histopathologische Aufarbeitung der Präparate zeigte eine vergleichbare Verteilung der Tumorstadien in beiden Gruppen. Die Abb. 40 stellt die Patientenrekrutierung und die histologischen Ergebnisse sowie die Tumorstadien dar.



## 44 Patienten

### Thorakoskopische Lobektomie = 28

### Konventionelle Lobektomie = 16

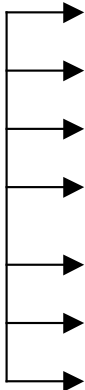
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Meta	benigne	<u>BroCa</u>	benigne	Meta	<u>BroCa</u>
n=1	n=7	n=20	n=5	n=1	n=10
		T1=14			T1=0
		T2=4			T2=7
		T3=0			T3=0
		T4=0			T4=3*
		N0=11			N0=6
		N1=5			N1=3

Abb. 40: In die Studie rekrutierte Patienten mit Aufschlüsselung nach histologischem Ergebnis und Angabe der Tumorstadien.

\* = davon 2 Patienten mit T4-Ca und erforderlicher Pneumonektomie, BroCa = Bronchialkarzinom, Meta = Metastasen, benigne = benigner Tumor bzw. Pneumonie

Bei zwei Patienten aus der thorakoskopischen Gruppe konnte keine Stadienzuordnung erfolgen (neuroendokrines Karzinom; ein Karzinom mit unklarer histologischer Zuordnung). Bei zwei Patienten aus der konventionellen Gruppe mußte auf Grund des intraoperativen Tumorbefundes eine Pneumonektomie durchgeführt werden, diese Patienten entfallen in der weiteren Auswertung komplett. Die Angaben zu den jeweiligen Histologien sind aus den Abb. 41 und 42 zu entnehmen.

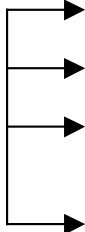
Zu ersehen dabei ist, daß nicht in allen Fällen der präoperative Verdacht auf ein primäres Bronchialkarzinom bestätigt werden konnte (n = 14 / 31,8 %). Da der definitive histologische Befund aber erst zu einem späteren Zeitpunkt vorliegt, wurden alle Patienten mit Ausnahme der pneumonektomierten Patienten gemäß den Leitlinien des prä- und postoperativen Management für diese Pilotstudie geführt (Abschnitt 6.6.2).



Adeno-Ca	n=8
Plattenepithel-Ca	n=5
großzelliges Ca	n=2
muzino-alveoläres Ca	n=1
bronchioloalveoläres Ca	n=2
Ca *	n=1
neuroendokrines Ca	n=1

Abb. 41: Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung bei 20 primären Bronchialkarzinomen der thorakoskopisch operierten Gruppen.

\* = Karzinom ohne nähere histologische Zuordnungsmöglichkeit



Adeno-Ca	n=2
Plattenepithel-Ca	n=6
anaplastisches Ca	n=1
Karzinoid	n=1

Abb. 42: Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung bei 9 primären Bronchialkarzinomen und einem Karzinoid der konventionell operierten Gruppe.

Alle Karzinome wurden R0 reseziert (histologische Aufarbeitung), wobei der Bronchusschnitttrand bereits intraoperativ obligat als Schnellschnitt auf mögliche Tumorinfiltrationen überprüft wurde.

#### 6.7.6 Postoperative Lungenfunktionsmessung

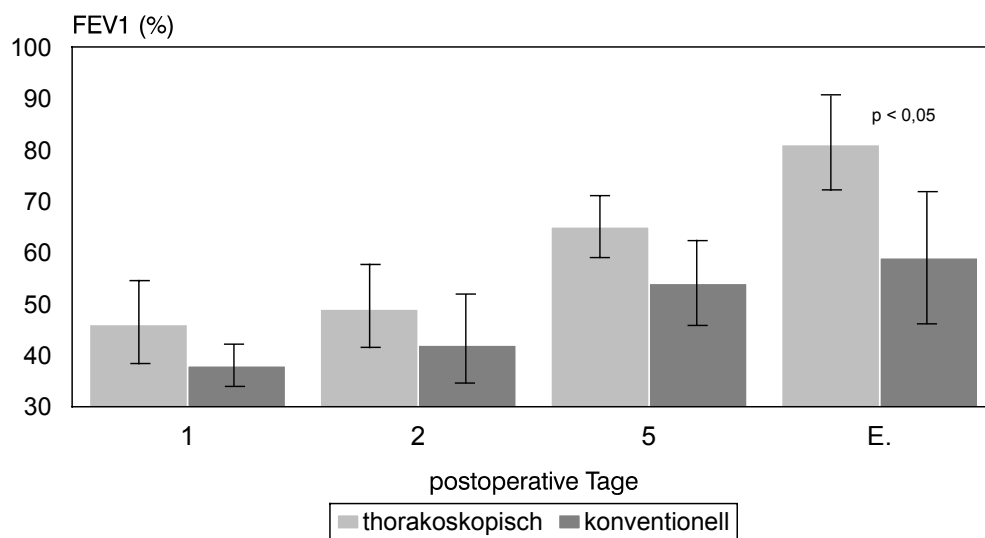
Hier wurde 1 Patient der thorakoskopischen Gruppe mit einem postoperativen Durchgangssyndrom von den Messungen ausgeschlossen. Alle Werte werden angegeben in bezug auf den präoperativen Ausgangswert = 100%.

Am ersten und zweiten postoperativen Tag sank die FEV1 in beiden Gruppen ab, allerdings im Trend deutlicher bei den konventionell operierten Patienten.

17 Patienten (62,9 %) der thorakoskopischen Gruppe hatten zum Entlassungszeitpunkt wieder annähernd den präoperativen Wert der FEV1 ( $\geq 75$  % vom Ausgangswert,  $81,0 \pm 9,3$  %) erreicht. Bei den konventionell operierten Patienten erreichte kein Patient zum Entlassungszeitpunkt annähernd die präoperativen Ausgangswerte für die FEV1 ( $\geq 75$  % vom Ausgangswert,  $59,0 \pm 12,4$  %) (Tabelle 11; Abb. 43).

**Tabelle 11:** Postoperative Veränderungen der Lungenfunktion (FEV1 in %) nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

postoperativer Tag	FEV1 thorakoskopisch	FEV1 konventionell
1	$46 \pm 8,1$	$38 \pm 4,5$
2	$49 \pm 8,2$	$42 \pm 9,4$
5	$65 \pm 6,3$	$54 \pm 8,6$
E.	$81 \pm 9,3^*$	$59 \pm 12,4$



**Abb.43:** FEV1 nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

\* =  $p < 0,05$ , E. = Entlassungstag

### 6.7.7 Postoperativer Analgetikaverbrauch und Schmerzintensität

Hier wurden 2 Patienten (thorakoskopische Gruppe) von den Messungen ausgeschlossen, da ein Patient ein postoperatives Durchgangssyndrom entwickelte, welches eine entsprechende Compliance verhinderte. Ein weiterer Patient mußte entgegen des vorgesehenen Procedere nachbeatmet werden, auch hier ist eine adäquate Auswertung des Schmerzmittelbedarfes nicht möglich.

Der durchschnittliche postoperative Morphinbedarf betrug  $30,8 \pm 7,5$  mg für die thorakoskopische Gruppe und  $64,4 \pm 15,3$  mg für die konventionelle Gruppe in den ersten 24 Stunden postoperationem ( $p < 0,05$ ). Zusätzlich wurden den Patienten in den ersten 24 Stunden bei Bedarf maximal 2g Novalgin intravenös injiziert. Die weitere Schmerzmedikation erfolgte danach entsprechend dem Klinikstandard mit Tramal- und Novalgintropfen bzw. nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Nach 24, 36 und 48 Stunden erfolgte die Erfassung der subjektiven Schmerzintensität mittels der Visuellen Analogskala (VAS) (Skala von 0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz). Bereits unmittelbar postoperativ zeigt sich eine geringere Schmerzintensität in der thorakoskopischen Gruppe sowohl in Ruhe als auch beim Husten. Nach 48 Stunden postoperativ lagen die angegebenen Schmerzen der konventionell operierten Patienten beim Husten deutlich über den Resultaten der thorakoskopisch operierten Patienten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Erfassung der Schmerzintensität mit der VAS zum Vergleich thorakoskopische und konventionelle Lobektomie (Angabe der Mittelwerte). \*  $p < 0,05$

postoperativ	VAS thorakoskopisch	VAS konventionell
	Ruhe / Husten	Ruhe / Husten
24 h	4 / 5	4 / 7
36 h	3 / 4	4 / 8
48 h	2 / 3 *	3 / 6

### 6.7.8 Postoperative Laborwerte

#### 6.7.8.1 Immunologische Parameter

Die Patienten der thorakoskopisch operierten Gruppe zeigten postoperativ nur eine leichte Immundepression (DR-Monozyten–Nadir 2. po Tag mit  $79 \pm 11,5 \%$ ), eine Immunparalyse wurde in keinem Fall beobachtet. Zum Entlassungstag lagen die Werte bei allen Patienten dieser Gruppe im Normbereich. Bei den konventionell operierten Patienten zeigte sich ebenfalls bei den DR-Monozyten am 2. postoperativen Tag ein Nadir, der allerdings unterhalb der Werte für die thorakoskopisch operierte Gruppe lag ( $65 \pm 27,5 \%$ ) ( $p > 0,05$ ). Bei zwei Patienten der konventionellen Gruppe wurde eine kurzzeitige Immunparalyse beobachtet. Zum Entlassungszeitpunkt hatte sich das Immunsystem noch nicht wieder bei allen konventionell operierten Patienten erholt (die Werte lagen außerhalb des Normbereiches bei 3 Patienten ( $21,4 \%$ ) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Verlauf der DR+ Monozyten (%) postoperativ zum Vergleich zwischen thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

Erfassungszeitpunkt	DR+ Monozyten thorakoskopisch	DR+ Monozyten konventionell
OP-Tag	$92 \pm 3,5$	$94 \pm 3,9$
1. po Tag	$81 \pm 5,5$	$82 \pm 10,8$
2. po Tag	$79 \pm 11,5$	$65 \pm 27,5$
5. po Tag	$85 \pm 2,3$	$69 \pm 4,4$
E.	$87 \pm 2,1$	$75 \pm 5,1^*$

\* n = 11, po = postoperativ, E. = Entlassungstag

#### 6.7.8.2 Entzündungsparameter

Auffällig wird für die Leukozyten und das CrP ein stärkerer Anstieg postoperativ in der Gruppe der konventionellen Lobektomie (Tabellen 14 und 15; Abb. 44 und 45).

Tabelle 14: Postoperative Veränderungen der Leukozyten (Gpt/l) nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

Tag	Leukozyten thorakoskopisch	Leukozyten konventionell
präop.	6,3 ± 1,2	6,5 ± 1,4
1	9,8 ± 2,9	11,2 ± 3,1
2	8,4 ± 1,9	13,2 ± 2,8
5	7,5 ± 1,5	10,3 ± 2,3
E	6,7 ± 1,2	7,9 ± 1,8

Präop. = OP-Tag, E. = Entlassungstag

Tabelle 15: Postoperative Veränderungen des CrP (mg/dl) nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

Tag	CrP thorakoskopisch	CrP konventionell
präop.	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,2
1	3,7 ± 1,4	5,9 ± 1,3
2	5,2 ± 1,8	10,3 ± 2,8
5	7,8 ± 1,8	12,2 ± 1,5
E.	2,3 ± 0,9	6,2 ± 2,0

Präop. = OP-Tag, E. = Entlassungstag

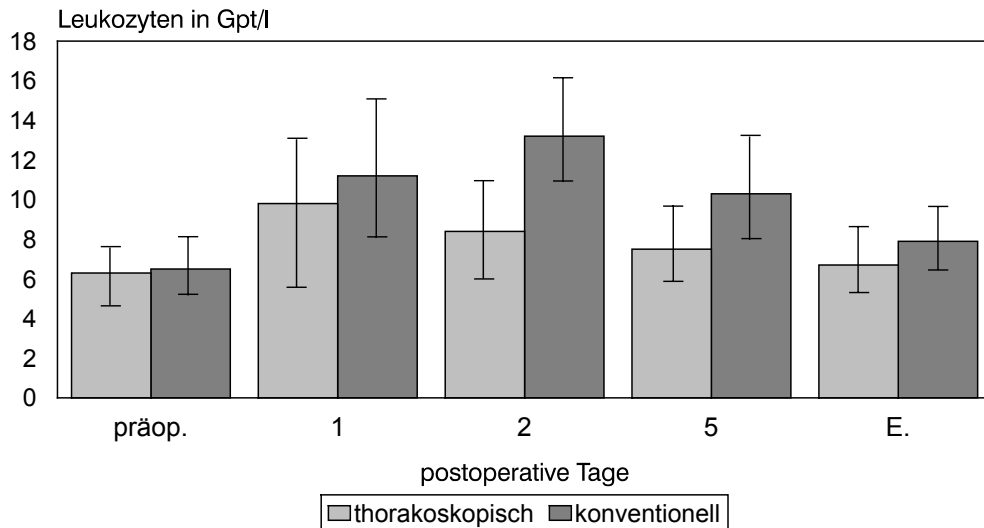


Abb. 44: Leukozyten nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

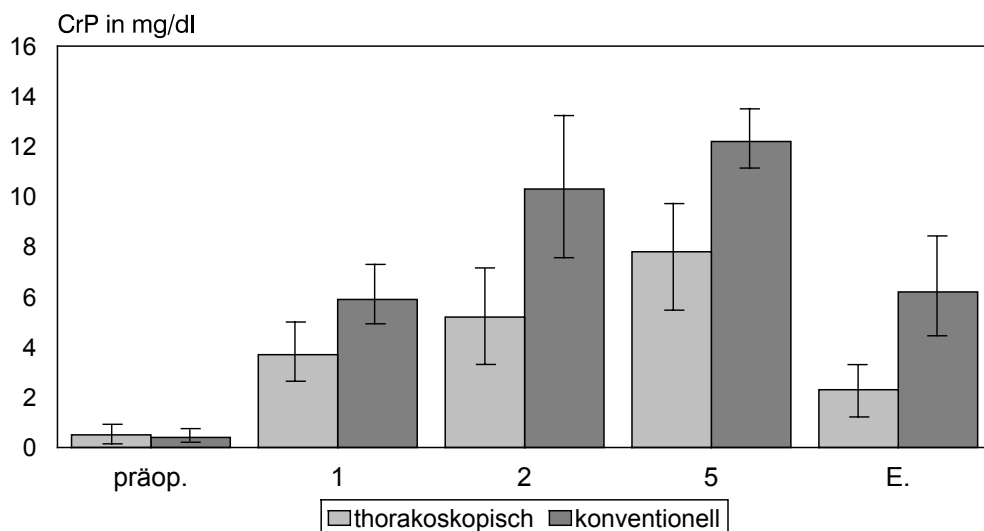


Abb. 45: CrP nach thorakoskopischer und konventioneller Lobektomie

### 6.7.9 Follow-Up

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug bisher 18 Monate (Maximum 39 Monate). In der bisherigen Verlaufsbeurteilung sind für die thorakoskopische Gruppe keine Schmerzsensationen im Sinne von Neurinomen bekannt geworden, eine Einschränkung der Schulterbeweglichkeit besteht bei keinem Patienten. Kein Patient muß regelmäßig Analgetika auf Grund postoperativer Folgeerscheinungen einnehmen. Weiterhin wurden bei den Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom bisher keine Rezidive registriert. Über das Langzeitüberleben

kann wegen der Kürze der Nachbeobachtungszeit noch keine Angabe gemacht werden.

Dagegen klagen 3 (21,4 %) Patienten der konventionellen Gruppe über Schmerzsensationen im Sinne von Interkostalnervenläsionen, die auch eine regelmäßige Einnahme von Analgetika bedingen. Eine funktionelle Einschränkung der Schulterbeweglichkeit besteht bei 2 Patienten. 6 (42,8 %) Patienten berichten über Parästhesien mittleren bis schweren Grades auf der operierten Seite. Es traten auch in dieser Gruppe keine Rezidive bei den Patienten mit einem primären Bronchialkarzinom auf. Über das Langzeitüberleben können auf Grund der kurzen Nachbeobachtungszeit ebenfalls noch keine Angaben gemacht werden.

## 6.8 Diskussion

### 6.8.1 Komplikationen und Morbidität nach thorakoskopischen Resektionen

Das Hauptzielkriterium der vorliegenden Studie war, die standardisierte und auf onkologische Sicherheit hin überprüfte thorakoskopische Operationstechnik mit der konventionellen Operationsmethode hinsichtlich Morbidität und Letalität in der Klinik zu vergleichen.

Zu den postoperativen Komplikationen nach einem thoraxchirurgischen Eingriff zählen die Bronchusstumpffistel, das prolongierte Luftleck, Herzrhythmusstörungen (v.a. nach Pneumonektomie), Pneumonie und Blutungen, aber auch der chronische Thoraxschmerz sowie Läsionen der intrathorakalen Nerven (40 %) (15; 20; 26; 69; 101). Die postoperativen Komplikationen können dabei in zwei große Gruppen mit fließenden Übergängen eingeteilt werden: Das prolongierte Luftleck und die Bronchusstumpffistel sowie der Thoraxschmerz sind als *direkte Folge* des operativen Eingriffes zu werten. Pneumonien und kardiale Probleme werden in vielen Fällen durch bereits präoperativ existierende Begleiterkrankungen forciert - Patienten mit einem Bronchialkarzinom weisen zu einem hohen Prozentsatz (bis zu 83,3%) weitere präoperative Erkrankungen auf - und gehören zu den *indirekten Komplikationen* (80).

Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur präoperativen Abschätzung des möglichen operativen Risikos haben sich bisher nicht als geeignet erwiesen. Zahlreiche Parameter wurden hinsichtlich ihres Stellenwertes zur Voraussage



möglicher postoperativer Komplikationen untersucht, allerdings bisher ohne statistisch nachweisbare Effektivität (10; 112; 151). Unentbehrlich ist dagegen die präoperative Abschätzung der postoperativen Lungenfunktion, insbesondere da begleitende pulmonale Erkrankungen wie Emphysem, COPD oder Asthma bronchiale in ca. 50 % der Fälle vorliegen. Dieses Ergebnis beeinflusst u.U. entscheidend das operative Vorgehen, d.h., z.B. das Abwägen zwischen Lobektomie und parenchymsparender Resektion bei Hochrisikopatienten. Untersuchungen ergaben als wesentliche Prognosefaktoren für postoperative Komplikationen das Ausmaß der Resektion und das Alter des Patienten (80).

Das Risiko einer thoraxchirurgischen Resektion muß somit für jeden Patienten präoperativ sehr genau eruiert werden. Insbesondere pulmonale Probleme sind postoperativ mit einem verlängerten stationären Aufenthalt, einer hohen Morbiditätsrate und damit auch gesteigerten Kosten verbunden (112).

1997 wurden in Deutschland 10–25 % *aller* thoraxchirurgischen Eingriffe minimal-invasiv (sprich: video-assistiert oder vollständig thorakoskopisch) durchgeführt (27). Der überwiegende Teil erfolgte dabei zur Diagnostik bei benignen Lungengerüsterkrankungen. Die Komplikationsrate wird bei thorakoskopischen bzw. video-assistierten Eingriffen mit <2 – <4 % angegeben (24; 58; 66; 134; 159). Die Video Assisted Thoracic Surgery Group hat 1993 Daten zur Mortalität und Morbidität von 1358 Patienten, die sich einem video-assistierten thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen hatten, ausgewertet. Dabei konnte eine Morbidität von 12,2 % und eine Mortalität von 2,0 % eruiert werden (25). McKenna et al. werteten 1998 im Rahmen einer multiinstitutionellen Analyse 298 Patienten mit einem via VATS operierten Bronchialkarzinom aus. Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, das die thorakoskopische Chirurgie die gleichen Ergebnisse hinsichtlich postoperativer Komplikationen erwarten läßt wie sie aus der konventionellen Thoraxchirurgie bekannt sind (91). Kritisch muß dazu allerdings bemerkt werden, daß alle Auswertungen *retrospektiv* erfolgten und den Arbeiten verschiedene operative Verfahrensweisen (s. Abschnitt 1.2) sowie unterschiedliche Krankheitsbilder zugrunde lagen. Die in der Literatur angeführten Komplikationen und ihre Häufigkeiten im Rahmen der thorakoskopischen Chirurgie und video-assistierten Thoraxchirurgie sind in der Tabelle 16 zusammengefaßt.

Als häufigste Komplikation nach einem thorakoskopischen oder video-assistierten Eingriff wird in der internationalen Literatur das prolongierte Luftleck (Air-

leak) beschrieben. Es wird in den Studien von Lewis in 18,8 %, bei Rovario in 23,5 % der Patienten angegeben (8; 75; 114). Klinisch manifestiert sich das Air-leak als bronchopleurale Fistel, Emphysem oder persistierender Pneumothorax. Die durchschnittliche Liegedauer der Thoraxdrainage wird in diesen Fällen mit 14 bzw. 21 Tagen angegeben. In den eigenen Auswertungen trat das prolongierte Air-Leak bei 2 (7,1 %) der thorakoskopisch operierten Patienten auf, wobei die maximale Liegedauer der Drainage 16 Tage betrug (Patientin mit einer destruierenden Pneumonie).

Weiterhin werden nach thorakoskopischen Eingriffen Probleme mit der Respiration (respiratory failure) z.B. in Form von Hyperkapnie beschrieben, sowie Atelektasenbildung und Pneumonie. Kardiale Probleme können, ähnlich wie in der konventionellen Thoraxchirurgie auftreten (Hypotension, Cardiac Arrest). Arrhythmien wurden von Neustein et al. in 10 % nach einer video-assistierten thoraxchirurgischen Operation beobachtet, die sich damit nicht signifikant von der Inzidenz der Arrhythmien im Rahmen der konventionellen Thoraxchirurgie (10 % vs. 17 % bei insgesamt 205 Patienten) unterscheidet (15; 101).

Aus den eigenen Auswertungen geht hervor, daß in der Gruppe der thorakoskopischen Lobektomien, die auch die älteren Patienten ( $\geq 70$  Jahre) einschloß, in 14,2 % Komplikationen auftraten, wobei keinerlei kardiale Probleme und keine Ateminsuffizienzen beobachtet wurden. Dagegen wurden bei den konventionell operierten Patienten signifikant mehr Komplikationen festgestellt.

Damit kann die aufgestellte These, daß thorakoskopische Resektionen bei Einsatz eines durch Tierexperimente und anatomisch-chirurgisch erfahrenen Teams mit geringer Morbidität und Letalität in den klinischen Alltag eingeführt werden können, als bestätigt angesehen werden.

Tabelle 16: Häufigkeit der peri- und postoperativen Komplikationen im Rahmen der thorakoskopischen Chirurgie / video-assistierten Thoraxchirurgie (36; 46; 51; 61; 75; 76; 89; 109; 113; 124; 132; 145; 146; 147 159 )

Autoren	Jahr	Air - leak (prolongiert) / Drainagedauer *	Operationsdauer **	io. Blutverlust ***	Konver- tierung	Mortalität	Krankenhausaufenthalt *
Kirby	1993	2 (12-14)	145 +/-32	k.A.	5	0	5,5 +/- 1,9
Roviaro	1993	4 (21, 12-45)	240 (150-255)	k.A.	k.A.	0	k.A.
Walker	1993	k.A.	260 (180 - 360)	400 (50 -1100)	3	0	12,5 (7-26)
Hazelrigg (VATS-Study Group)	1993	6	162,4 +/- 64,7	k.A.	0	0	6,3 +/-4,0
McKenna	1994	1	105 (45-200)	490 (200-1000)	0	0	77,8 % < 5
Giudicelli	1994	3+/-5 (0-21)	133 (50-240)	84 (0-500)	5	3	12+/-7 (7-38)
Lewis	1995	3 (14, 10 -17)	110 (65 - 195)	< 100		0	3-21
Yim	1996	1 (> 7)	153 (90-310)	k.A.	0	0	6,8 (4-25)
Rossi	1996	4	k.A.	k.A.	2	k.A.	4-21
Walker	1996	9 (>5)	135	80	21	2	7
Iwasaki	1996	k.A.	65 (80 - 265)	82,6 (2-600)	0	0	5-17
Stamatis	1996	6 (> 7 -11)	118 (86 - 148)	85 (50 -170)		0	8 (5-12)
Poulin	1997	6 (<10)	209 (135-280)	242 (90-700)	3	0	7,1 (3-11)
Lewis	1997	5 (<7)	90,9 (40-150)	< 100	0	0	3,5 (1-6)

\* Dauer in Tagen postoperativ

\*\* in Minuten

\*\*\* intraoperativer Blutverlust in ml

## 6.8.2 Onkologische Sicherheit und Radikalität

Guicciardi et al. fordern 2000 eine Indikationsstellung in der Thorakoskopie gemäß den Prinzipien der Evidence-Based Medicine, beschränken sich aber bei Vorschlägen zu deren Verwirklichung auf Erfahrung und Training der Operateure sowie die „einfache“ Übernahme bewährter Methoden aus der konventionellen Tumorchirurgie (41). Auch kann von einer Etablierung der thorakoskopischen Chirurgie, zumindest beim Bronchialkarzinom, keine Rede sein, abgesehen von der geringen Anzahl an Einrichtungen, die überhaupt eine solche Operationsmethode in Erwägung ziehen (s.o. Abschnitt 6.8.1). In der vorliegenden Studie wurde die im Tierexperiment und in den anatomisch-chirurgischen Untersuchungen entwickelte und als onkologisch adäquat eingestufte, standardisierte Operationsmethode auch in der Klinik auf Radikalität hin untersucht.

### *1. Thorakoskopische Lymphadenektomie*

Ein Hauptargument der Gegner der thorakoskopischen Resektionen ist die angeblich nur inkomplett durchführbare mediastinale Lymphadenektomie. So schließen Kirby et al. in ihrer 1993 veröffentlichten Studie zum Bronchialkarzinom die Aufnahme von potentiellen N2-Patienten generell aus (60; 61). Sung und Kim verbinden die Thorakoskopie mit einer eingeschränkten Möglichkeit zur Lymphadenektomie v.a. der oberen mediastinalen Lymphknoten (139). 1994 vertraten Schirren et al. die Auffassung, daß die video-assistierte onkologische Chirurgie beim Bronchialkarzinom nicht die komplette Lymphadenektomie aller Kompartimente enthalten könne (121). Asamura konstatiert, daß am National Cancer Center Tokio ein Bronchialkarzinom nur in Ausnahmefällen video-assistiert operiert wird, da erhebliche Zweifel an der Radikalität insbesondere der korrekten thorakoskopischen Lymphadenektomie bestehen (3; 5).

1995 konnten Cassina et al. in einer tierexperimentellen Studie zeigen, daß eine thorakoskopische Exstirpation der ipsilateralen Lymphknoten möglich ist (13). Weitere Arbeiten zur mediastinalen Lymphadenektomie im Rahmen der video-assistierten Chirurgie liegen u.a. von Landreneau et al., McKenna et al. und Kaseda aus den Jahren 1993, 1994, 1995 bzw. 1997 vor (59; 89; 90). Sie berichten über eine sehr gute Sicht auf die ipsilaterale Thoraxseite und das Mediastinum. Allerdings benutzten die Autoren erstens eine access-thoracotomy von ca. 5–8 cm und

zweitens teilweise konventionelles Instrumentarium. Nach ihrer Auffassung ist das zur Verfügung stehende Instrumentarium der thorakoskopischen Chirurgie nicht geeignet, um eine adäquate Dissektion der Hilusbereiche durchzuführen. Weiterhin weist die Studie von McKenna kein einheitliches operatives Vorgehen auf (89).

Kondo et al. sowie Iwasaki et al. verglichen die Anzahl der via video-assistierter Technik resezierten Lymphknoten mit der bei einer konventionellen Resektion entfernten. Beide Operationsgruppen wiesen in bezug auf die absolute Zahl der resezierten Lymphknoten keine Unterschiede auf, allerdings ist *allein damit* eine wissenschaftliche Klärung der Fragestellung nach der Radikalität der endoskopischen Lymphadenektomie nicht möglich. Kondo et al. beurteilen die Qualität der Lymphadenektomie durch eine sich unmittelbar anschließende Thorakotomie. Da es sich dabei um eine kleine Patientengruppe mit einem Bronchialkarzinom des Stadium I ausschließlich auf der rechten Seite handelt, wird die Aussagekraft dieser Untersuchung eingeschränkt (50; 64).

Mit der vorliegenden Phase II- Untersuchung wurde das Ergebnis der anatomisch-chirurgischen Studie hinsichtlich onkologischer Adäquatheit indirekt bestätigt: Die Zahl der resezierten Lymphknoten unterschied sich nicht zwischen beiden operativen Gruppen.

## *2. R0-Resektion*

Die klinische Studie bestätigte die onkologisch-adäquate Resektion auch durch den histologischen Nachweis einer R0-Resektion in allen thorakoskopischen Lobektomien.

## *3. Trokarmetastasen und Tumorzellverschleppung*

Johnstone et al. berichten 1996 über Trokarmetastasen in 23 Fällen, bei denen eine thorakoskopische Operationstechnik zur Therapie neoplastischer Veränderungen der Lunge angewandt worden war. Die Autoren fordern, daß thorakoskopische Techniken bei der Therapie maligner Erkrankungen möglichst immer in Studien eingebunden werden (56). Buhr et al., Aubert et al., Walsch et al. und Fry et al. berichten über eine ausgeprägte Tumordissemination nach thorakoskopischer Resektion maligner Neubildungen der Lunge (6; 11; 31; 150). Dagegen haben Untersuchungen im Tiermodell gezeigt, daß bei der Tumoretablierung in

konventionellen und laparoskopischen Verfahren ein signifikant aggressiveres Tumorwachstum nach Laparotomie zu verzeichnen war (2).

Inzwischen liegt noch immer kein einheitliches Konzept zur generellen Verhinderung von Trokarmetastasen vor (54). Obwohl der eigentliche Pathomechanismus dieser Tumorzellverschleppung und der Entstehung früher Rezidive in den Inzisionsstellen derzeit ungeklärt ist, werden hauptsächlich eine durch die laparoskopische Technik verursachte instrumentelle Manipulation am tumortragenden Organ sowie eine Kontamination der Instrumente und Körperhöhlen für das Auftreten dieser Phänomene verantwortlich gemacht. Zusätzlich werden die tunnelförmige Wundfläche der Trokarinzisionen und das "Hindurchquetschen" des tumortragenden Organs als optimale Voraussetzung für eine Implantation von Tumorzellen angesehen (76).

Es gibt derzeit keine standardisierte und klinisch etablierte Methode zur Verhinderung der Bauch- oder Brustwandmetastasen. Die in der konventionellen onkologischen Chirurgie als erster Schritt der Resektion geforderte Unterbindung der Stammgefäße gilt auch für das Bronchialkarzinom und ist thorakoskopisch in gleicher Weise realisierbar und fester Bestandteil der hier beschriebenen Resektionstechnik. Damit wird das Argument einer vermehrten hämatogenen Tumoraussaat bei minimal-invasiven Eingriffen gegenstandslos.

Das Problem der intrathorakalen Tumorzellverschleppung während der Präparation stellt sich bei den T1- und T2-Tumoren nicht, da diese die Organoberfläche nicht erreichen. Die Bergung des Präparates erfolgt auf alle Fälle durch einen Bergebeutel (Endo-Catch II). Bisher wurden im Rahmen der vorliegenden Auswertungen keine Thoraxwandmetastasen registriert.

#### *4. Schlußfolgerungen zur onkologischen Sicherheit und Radikalität der thorakoskopischen Lobektomie in der Klinik*

Das Problem der onkologischen Sicherheit und Radikalität im Rahmen der thorakoskopischen Lobektomie wurde in der vorliegenden Studie gemäß den Leitlinien zur wissenschaftlichen Evaluierung weltweit erstmalig schrittweise untersucht. Dabei wurde eine onkologisch adäquate thorakoskopische Lobektomie entwickelt und erfolgreich in den klinischen Alltag eingeführt.

### 6.8.3 Pulmonale postoperative Dysfunktionen

Das Wissen um die postoperative pulmonale Dysfunktion geht vorrangig auf die Arbeit von Pasteur aus dem Jahre 1910 zurück. Pasteur beschrieb in seiner Arbeit die Atelektasenbildung nach abdominalen Eingriffen, als Folge einer fehlenden inspiratorischen Kraft. Haldane et al. identifizierten 1919 die flache Atmung (oberflächliche Atmung) als Ursache der postoperativen Hypoxämie (42; 106).

1932 wies Beecher das Zusammenwirken von Laparotomie und eingeschränktem Lungenvolumen nach. Dabei wurde das funktionelle Residualvolumen als wichtigster Parameter der Lungenfunktion angegeben (7).

Die charakteristische mechanische pulmonale Veränderung nach abdominalen und thorakalen Eingriffen ist die eingeschränkte Vitalkapazität und als wichtigster Faktor das reduzierte Residualvolumen. Die Patienten atmen nur oberflächlich, das reduzierte inspiratorische Volumen vermindert wiederum die Fähigkeit des "Abhustens". Craig faßt in seinem Artikel "Postoperative Recovery of Pulmonary Function" 1981 die drei wichtigsten Faktoren, welche die postoperative Lungenfunktion beeinflussen, zusammen:

1. veränderte mechanische Faktoren,
2. Veränderungen im Gasaustausch und
3. Veränderungen in der Kontrolle der pulmonalen Funktion (vorrangig cerebral bedingt) (17).

Schwieger et al. beschreiben 1989 den Einfluß von Anästhesie und chirurgischem Eingriff auf die Lungenfunktion. Dazu gehören die Veränderungen der pulmonalen Mechanik, der Ventilation und Perfusion sowie des Gasaustausches (124). Die Zeit unmittelbar nach abdominalen und thorakalen Interventionen ist gekennzeichnet durch eine relative arterielle Hypoxämie mit oder ohne alveolarer Hypoventilation. Beide Veränderungen können als Auswirkungen sowohl der Narkose als auch der chirurgischen Intervention per se angesehen werden. Die anschließende Phase wird vorrangig von mechanischen Veränderungen geprägt. Dabei werden persistierende Normabweichungen im Gasaustausch selbstverständlich wesentlich von bereits präoperativ bestehenden cardialen und pulmonalen Dysfunktionen sowie der Art des operativen Eingriffes beeinflusst. In beiden Phasen aber kann die respiratorische Kontrolle so beeinträchtigt sein, daß die physiologischen Reaktionen auf Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose fehlen oder nur deutlich eingeschränkt funktionieren. Die

unmittelbare und die verzögerte Reduktion der Vitalkapazität sind die wichtigsten Auswirkungen der mechanischen Beeinträchtigungen der pulmonalen postoperativen Funktionen. Als Ursachen der mechanischen Störungen werden u.a. Beeinträchtigungen der Zwerchfellfunktion (Zwerchfellmobilität) nach abdominalen und thorakalen Eingriffen angegeben. Diese postoperative Zwerchfelldysfunktion hält etwa 7 Tage an und wird auch durch eine potente thorakale Epiduralanalgesie nicht schneller aufgehoben. Williams und Brennowitz registrieren 1975 eine postoperative Reduktion der Vitalkapazität nach Oberbauchlaparotomien von 49 %, gleichzeitig fiel die forcierte 1-Sekundenkapazität um 45 % ab. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck bei Raumluftatmung nahm von 102 mmHg auf 86 mmHg ab. Dabei war die Schnittführung der Laparotomie unerheblich (154). Die zu registrierenden postoperativen Veränderungen der pulmonalen Physiologie sind die herabgesetzte alveolare Ventilation, die Bildung von Atelektasen und das interstitielle Lungenödem (17). Sekine et al. untersuchen 1999 den postoperativen Gasaustausch nach VATS im Vergleich zur axillären Thorakotomie. Dabei wurde ein höherer Prozentsatz an Atelektasenbildung und Schmerzmittelverbrauch in der Thorakotomiegruppe registriert. Die Autoren vermuten, daß die postoperativen Schmerzen und die operativ bedingten Läsionen des Thorax nach einer Thorakotomie über die eingeschränkte Atemtiefe zu einer Atelektasenbildung führen (125).

Die postoperative Phase ist also gekennzeichnet durch restriktive Veränderungen der Lungenfunktion, welche eine Abnahme der Vitalkapazität und der FRC (funktionelle Residualkapazität) sowie die Atelektasenbildung bedingen. Weiterhin kann als gesichert gelten, daß der Haupteinflußfaktor auf die postoperative Lungenfunktion der postoperative Schmerz darstellt (144). Schwenk et al. haben in einer prospektiven Studie die Veränderungen der Lungenfunktionen nach laparoskopischen und konventionellen abdominalen Operationen untersucht. Im Vergleich zu den konventionellen Operationsmethoden wiesen Patienten nach einer laparoskopischen Operation hochsignifikant bessere Ergebnisse in der Vitalkapazität, der forcierten 1-Sekundenkapazität (FEV1) und des maximalen Expirationsflusses auf (FEV1 konv.  $1,19 \pm 0,51$  l/s vs. lap.  $1,8 \pm 0,8$  l/s,  $p < 0.1$ ). Die postoperative Reduktion der Lungenfunktion nach konventionellen Eingriffen in der Kolonchirurgie beträgt etwa 45–50 %, nach laparoskopischen Resektionen dagegen nur 20–30 % (123).



Widersprüchliche Ergebnisse liegen auf dem Gebiet der Thoraxchirurgie vor. Hazelrigg et al. konnten beim Vergleich von konventioneller Thorakotomie und muskelsparender Thorakotomie zwar eine deutliche Verminderung des Schmerzmittelbedarfes zugunsten der minimierten Thorakotomie vermerken, aber keine Verbesserung der pulmonalen postoperativen Lungenfunktion (46). Dagegen zeigt die Studie von Waller et al. zur Pleurektomie via konventioneller oder muskelsparender Thorakotomie eine statistisch signifikante Verbesserung der forcierten 1-Sekundenkapazität und der Vitalkapazität zugunsten der video-assistierten Operation (149). Da Giudicelli et al. diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnten (Video-assistierte Minithorakotomie vs. muskelsparender Thorakotomie), wird der hierbei benutzten Rippenspreizung und dem ungeschützten Einbringen der Instrumente ein wesentlicher Aspekt in der mechanischen Beeinträchtigung der postoperativen pulmonalen Lungenfunktion zugeschrieben. Das bedeutet, daß nach thorakalen Eingriffen die Beeinträchtigung der pulmonalen Funktion wesentlich von Begleitverletzungen (Rippenbrüche, Verletzungen der Rippengelenke und der Interkostalnerven) beeinflußt wird (36). Furrer et al. verglichen die postoperative Schmerzintensität und die Lungenfunktion nach Thorakotomie und Thorakoskopie. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß die Thorakoskopie hinsichtlich der Schmerzen und der postoperativen Lungenfunktion keine signifikanten Verbesserungen im Vergleich zur konventionellen Operationsmethode bringt. Zum Entlassungszeitpunkt waren die Meßpunkte für die FVC und die FEV1 in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Zu dieser Arbeit muß allerdings kritisch bemerkt werden, daß zum einen verschiedene Patientengruppen (wedge-resection, Lobektomie) und zum anderen unterschiedliche Schmerztherapie-Regime miteinander verglichen wurden (33).

Die Daten der vorliegenden Pilotphase zeigen eine geringere Reduktion der postoperativen FEV1 in der Gruppe der thorakoskopischen Operationen im Vergleich zur Thorakotomie. Zum Entlassungszeitpunkt lag die FEV1 nach einem minimal-invasiven Eingriff im Durchschnitt bei 81 % des Ausgangswertes, dagegen nur bei 59 % nach einer Thorakotomie. 68 % der Patienten nach einer thorakoskopischen Lobektomie erreichen zum Entlassungszeitpunkt ab 75 % des Ausgangswertes der FEV1, dagegen keiner der Patienten nach einer Thorakotomie. Nach den bisher vorliegenden Daten können somit Vorteile für die Patienten mit einer Thorakoskopie hinsichtlich der postoperativen Lungenfunktion ermittelt werden.

#### 6.8.4 Schmerzsimulationen nach Thorakoskopie und Thorakotomie

##### *1. Thorakotomie*

Die postero- bzw. anterolaterale Thorakotomie sind die am häufigsten angewandten Standardzugänge in der konventionellen Thoraxchirurgie. Die von den Patienten zumeist im Bereich des Rippenbettes nach Thorakotomie angegebenen starken postoperativen Schmerzen nach diesen Operationen sind zurückzuführen auf ausgedehnte Muskeldurchtrennungen, das Auseinanderspreizen der Interkostalräume mit resultierenden Überdehnungen der costo-vertebralen Gelenkverbindungen (Art. capitis costae, Art. costotransversalia), die möglichen Läsionen der Interkostalnerven (Druck der Instrumente auf die Interkostalnerven) sowie eventuelle Rippenfrakturen (Abb. 46). Weiterhin können lokale Infektionen und Serome die Ursache für die unmittelbar postoperativ auftretenden Schmerzen darstellen (18; 69; 72; 116).

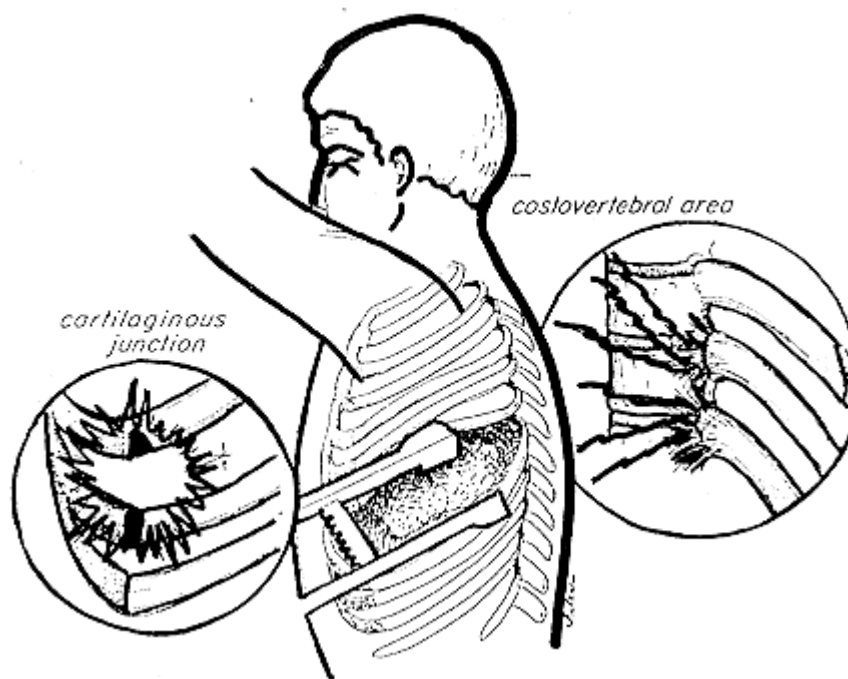


Abb. 46: Darstellung des Traumatisierungsmechanismus bei der Thorakotomie (aus 72)

## 2. Thorakoskopie

Verminderte postoperative Schmerzen nach thorakoskopischen Eingriffen im Vergleich zur konventionellen Chirurgie werden in der Literatur beschrieben. Dabei wurde von den Autoren die konventionelle Thorakotomie bzw. die (axilläre) muskelsparende Thorakotomie mit der thorakoskopischen oder der video-assistierten Technik verglichen. Der Benefit für die Patienten mit einer zumindest video-assistiert durchgeführten Operation verdeutlicht sich in der Studie von Waller et al. 1994, und wird statistisch nachgewiesen in den Untersuchungen von Rubin et al. und Walker et al. (125; 149; 147; 148). Auch Tschernko et al. haben 1995 beim Vergleich der video-assistierten Thoraxchirurgie und der axillären Thorakotomie einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Schmerzmittelverbrauches für die VATS festgestellt (144).

Den meisten Studien ist aber gemeinsam, daß zwar der Schmerzmittelbedarf im unmittelbaren postoperativen Verlauf gemessen wurde, aber ein Vergleich nur mit einem "historischen" Krankengut erfolgte, d.h., *retrospektiv*. Es liegen keine oder nur eingeschränkt zu verwendende äquivalenten Daten aus prospektiv-randomisierten Untersuchungen vor (33; 144).

Reduzierte postoperative Schmerzen und eine damit verbundene bessere Mobilisierung führt zu einer schnelleren Rekonvaleszenz und damit zu einer früheren Wiedereingliederung in das Alltagsleben, insbesondere in den Arbeitsprozeß. So zeigten Stammberger et al. in einer Untersuchung an insgesamt 173 Patienten nach VATS, daß von 140 im Arbeitsprozeß stehenden Patienten bereits 125 nach 2 Wochen postoperationem wieder ihrer Arbeit nachgehen konnten (133).

Die eigenen Ergebnisse zeigen, daß die Patienten mit einer thorakoskopischen Resektion weniger Schmerzmittel benötigen als Patienten nach einem vergleichbaren Eingriff mittels Thorakotomie ( $30,8 \pm 7,5$  mg Morphin in den ersten 24 Stunden vs.  $64,4 \pm 15,3$  mg Morphin). Gleichzeitig zeigen die Untersuchungen zur Schmerzintensität, daß die Patienten nach einer Thorakotomie deutlich stärkere Schmerzen beim Husten angeben als die Patienten mit einem thorakoskopischen Operationsverfahren. Da postoperative Schmerzen unmittelbar nach thoraxchirurgischen Eingriffen nicht nur ein den Patienten belastendes subjektives Problem darstellen, sondern auch objektiv die Entstehung entsprechender Komplikationen wie Atelektasenbildung (s. 6.8.3) oder Koronarischämie fördern und zu einer Verlängerung des stationären Aufenthaltes

führen (mit entsprechenden medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Problemen), ist einerseits eine adäquate Analgesie erforderlich. Andererseits ist somit ein wichtiger Ansatz gegeben, thorakoskopische Resektionen verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses zu rücken.

### *3. Chronische Schmerzsyndrome*

Der Postthorakotomie-Schmerz wird definiert als ein persistierender Schmerz entlang der Thorakotomie-Narbe und / oder entsprechend der Dermatomverteilung des einbezogenen Interkostalnerven von mehr als zwei Monate Dauer (18; 69). Ursachen können sein: Interkostalneurome, Rippenfrakturen, lokale Infektionen, Costochondritis, costochondrale Dislokationen und Tumorrezidive. Dabei stellen die Neurome die häufigste Entität dar. Die Postthorakotomie-Schmerzen werden vorrangig als brennend charakterisiert. Weitere Merkmale sind Par- oder Hyperästhesie, Zunahme der Beschwerden bei Berührung und Schulterbewegungen sowie eine gewisse "Wetterabhängigkeit". Landreneau et al. untersuchten das chronische Schmerzsyndrom nach thoraxchirurgischen Eingriffen. Therapieresistente massive chronische Schmerzen und / oder massive Bewegungseinschränkungen der oberen Extremität nach lateraler Thorakotomie werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 2– 4 % angegeben. Leichte bis mittelgradige chronische Postthorakotomie-Schmerzen werden dagegen bei bis zu 40 % der befragten Patienten registriert (69). Wir konnten bei 18,8 % der Patienten Postthorakotomie-Schmerzen im Follow-Up eruieren, die auch zu einer regelmäßigen Analgetikaeinnahme führten.

Vergleichende Untersuchungen der chronischen Schmerzsyndrome nach konventionellen und thorakoskopischen (in der Regel als VATS-Technik zu bewertende Techniken) Eingriffen haben bis zu einem Jahr postoperativ einen deutlichen Benefit für die minimal-invasive Chirurgie gezeigt. Die Patienten nach einer video-assistierten Thoraxchirurgie zeigen in der Studie von Landreneau et al. im ersten postoperativen Jahr signifikant weniger Schmerzen und eine signifikant geringere Funktionseinschränkung der oberen Extremität als Patienten nach einem vergleichbaren konventionellen Eingriff. Dieser statistisch gesicherte Benefit kann nach diesem Zeitraum (> 1 Jahr) allerdings nicht mehr nachgewiesen werden. Nach einem Jahr geben die Patienten mit einer Thorakoskopie in der Studie von

Landreneau in 22 % chronische Schmerzen an, die Patienten nach einer Thorakotomie in 29 %. Auch Furrer et al. berichteten in ihrer Studie über den gleichen Prozentsatz an chronischen Beschwerden nach Thorakotomie und Thorakoskopie (36% vs. 33%) (33; 69; 70; 72). Ursachen für die chronischen Schmerzen nach Thorakoskopie sind im lokalen Trauma (Druck der Instrumente auf den Interkostalnerv durch ungeschütztes Einführen der Instrumente [ohne Trokar]) der Brustwand zu suchen (Abb. 47).

Exzessives Tourquieren der Instrumente gegen die Rippen kann zu lokalen Druckläsionen und Frakturen führen, die wiederum Verletzungen der Interkostalnerven nach sich ziehen. Daher ist eine optimale Position der Trokare erforderlich, um einen unbehinderten Zugang zum Operationsfeld zu haben. Flexibles oder gebogenes Instrumentarium, weiche biegsame Trokarhülsen können ebenfalls zur Vermeidung einer chronischen Schmerzsymptomatik beitragen.

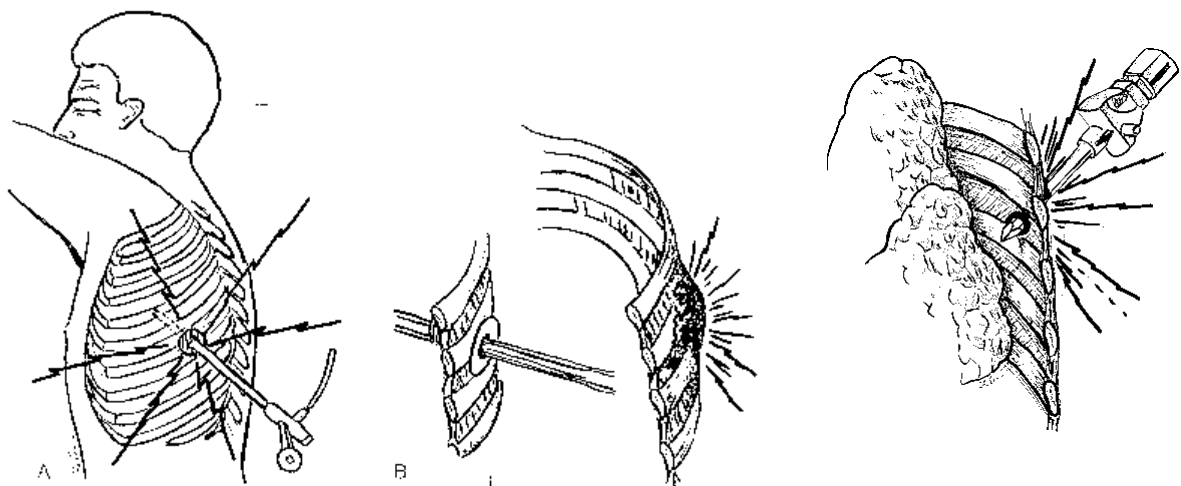


Abb. 47: Darstellung der möglichen Traumatisierung durch den Trokar (aus 72)

Die engen Zwischenrippenräume dorsal fördern die Entstehung einer direkten interkostalen Nervenverletzung, so daß von einigen Autoren die Trokarpositionen und die "utility thoracotomy" bevorzugt im ventralen Thoraxbereich angelegt werden. Die Entwicklung einer Schmerzsymptomatik iS. von Neuomen durch das ungeschützte Einführen der gebogenen Instrumente über die utility-thoracotomy wird diskutiert (69).

Ob es Unterschiede im Langzeitverlauf hinsichtlich der Schmerzentwicklung zwischen thorakoskopischer Lobektomie mit selektiver oder simultaner

Hilusdissektion gibt (letztere wäre vom Prinzip dem Traumatisierungsmechanismus der VATS gleichzusetzen), und wenn ja, in welchem Ausmaß, muß ebenfalls Gegenstand klinischer Studien sein.

Die von uns bisher erhobenen Daten zeigen bei den Patienten mit einer Thorakoskopie in keinem der Fälle chronische Schmerzsyndrome, dagegen bei 18,8 % der Patienten mit einer Thorakotomie.

#### 6.8.5 Immunologische Reaktionen und Entzündungsparameter postoperativ

Große Operationen führen, wie andere Trauma auch, zu einer Art Ganzkörperentzündung, die sich durch erhöhte Spiegel inflammatorischer Zytokine im Plasma nachweisen läßt.

Wissenschaftliche Untersuchungen im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien zur postoperativen Immundefunktion nach konventionellen Eingriffen im Vergleich zur minimal invasiven Chirurgie im Thoraxbereich liegen bisher nur in geringer Anzahl vor. Gebhard et al. untersuchten die Veränderungen nach Thorakoskopie und Thorakotomie beim Spontanpneumothorax. Dabei zeigt sich ein geringerer Anstieg des C-reaktiven Proteins sowie vasoaktiver Mediatoren nach Thorakoskopie (34). Yim et al. weisen in ihrer 2000 veröffentlichten Untersuchung zur Zytokinfreisetzung beim Bronchialkarzinom im Stadium I nach, daß die VATS zu einem geringeren Anstieg an IL6, 8 und 10 führt als die konventionelle Operationsmethode (162). In den vorliegenden Daten der Pilotphase lassen sich Vorteile für die Patienten nach einer thorakoskopischen Resektion im Vergleich zur konventionellen Operation sowohl in Bezug auf die DR+-Monozyten als auch für die Leukozyten erkennen. Auch ist ein ausgeprägterer Anstieg des C-reaktiven Proteins nach einer Thorakotomie zu beobachten. Weitere Erkenntnisse sind allerdings nur durch prospektiv-randomisierte Studien zu erreichen. Auch die Fragestellung, inwieweit Korrelationen zwischen den immunologischen Veränderungen und den postoperativen Komplikationen bestehen, kann nur durch entsprechende Studien geklärt werden. Das bedeutet, daß immunologische Untersuchungen in entsprechende Studien beim Bronchialkarzinom eingebunden werden. In diese Studien sollten auch neuroendokrine Untersuchungen einfließen. Das operative Trauma selbst bewirkt eine Reihe von neuroendokrinen, metabolischen und immunologischen Veränderungen, die unter dem Begriff "Stressantwort" des

traumatisierten Organismus zusammengefaßt werden können. Unterschiedliche Studien zu diesen komplexen Veränderungen haben gezeigt, daß das operative Trauma nach minimal-invasiven Eingriffen geringer zu sein scheint als nach konventionellen Operationen. Klinisch zeigt sich die geringere Beeinträchtigung durch weniger Beschwerden und damit reduziertem Schmerzmittelverbrauch in der frühen postoperativen Phase, kürzerem Krankenhausaufenthalt und schnellerer Rekonvaleszenz. Tschernko et al. stellen signifikant höhere Epinephrin-Spiegel in der frühen postoperativen Phase nach Thorakotomie im Vergleich zur VATS fest. Ebenfalls erhöhte Werte, aber ohne statistische Signifikanz wurden von den Autoren für das Norepinephrin beschrieben (144).

#### 6.8.6 Kosten der minimal-invasiven Thoraxchirurgie

Nicht unmittelbarer Gegenstand der vorliegenden Studie, aber dennoch von außerordentlicher Bedeutung, ist die Kostenfrage. Bei der Entscheidung zur thorakoskopischen Operationsmethode müssen neben den Vorteilen für den Patienten (geringere Schmerzbelastung, raschere Rekonvaleszenz, bessere kosmetische Ergebnisse, s. Abb. 48) die möglichen Kosten der Behandlung berücksichtigt werden (27). Kostenanalysen ergeben nicht nur Vorteile für die minimal-invasive Thoraxchirurgie. So stellten Suigi et al. in einer retrospektiven Analyse 1998 fest, daß die Kosten der thorakoskopischen wedge-resection durch kürzere stationäre Aufenthalte ausgeglichen werden, während die Kosten der VATS-Lobektomie über der einer konventionellen Lobektomie liegen (136). Die Studie von Tschernko et al. bestätigt, daß kürzere stationäre Aufenthalte nach video-assistierten Eingriffen insgesamt geringere Kosten verursachen (Thorakotomie vs. VATS: 8977 US-\$ vs. 5576 US-\$) (144). Im eigenen Patientengut weist die Gruppe mit einer minimal-invasiven Lobektomie einen im Vergleich zur konventionellen Chirurgie im Durchschnitt um 4 Tage kürzeren stationären Aufenthalt auf. Das würde derzeit eine Einsparung von ca. 2000 DM bedeuten. Über die Material- und Operationskosten sind derzeit keine Angaben möglich, da der Kostenschlüssel noch nicht für alle Details (Anästhesie, Saalmiete etc.) bekannt ist. Insgesamt zeichnet sich in der Literatur eine günstigere Kostenkonstellation für die minimal-invasive Chirurgie auf Grund des kürzeren stationären Aufenthaltes ab. Da die minimal-invasive

Thoraxchirurgie auch unter wirtschaftlichen Aspekten betrachtet werden muß, sollten dringend entsprechende klinische Studien veranlaßt werden (93; 129; 160).

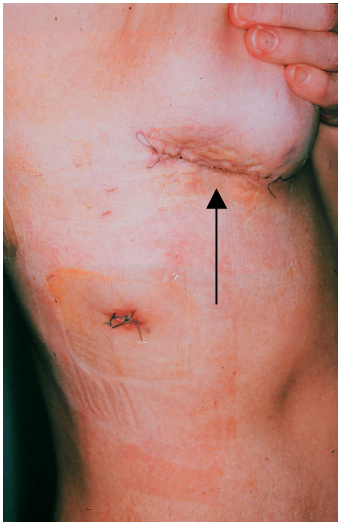


Abb. 48: Patientin 7 Tage nach einer thorakoskopischen Lobektomie. Die zur Präparatebergung erweiterte ehemalige Trokarinzision (↑, ca. 5 – 6 cm) liegt bei der Frau direkt in der Submammaryfalte.

#### 6.8.7 Anatomische und Technische Voraussetzungen für die Thorakoskopie

Sehr oft wird in der Literatur über mögliche Probleme bei der Erstellung der technischen Voraussetzungen für eine thorakoskopische Lobektomie diskutiert. Hierzu zählen anatomisch begründete und apparatetechnisch bedingte Probleme. Anatomisch-technische Grenzen werden u.a. bei der Präparation im Interlobärspalt angegeben. Weiterhin gehören zu dieser Gruppe Probleme, die bei tief im Parenchym liegenden Raumforderungen eine thorakoskopische Ortung nicht ermöglichen (66). Die u.U. daraus resultierenden inadäquaten operativen Interventionen wären bei onkologischen Grunderkrankungen katastrophal.

In den eigenen klinischen Untersuchungen wurde eine Konvertierung auf Grund mangelhaft ausgebildeter Parenchymspalten oder nicht Auffinden des präoperativ beschriebenen Herdes in keinem Fall erforderlich. Bei drei Patienten entschieden allein der intraoperative Tumorbefund, der im Widerspruch zur präoperativen Diagnostik stand, bzw. die ausgedehnten Verwachsungen die sofortige Konvertierung.

Eine thorakoskopische Intervention unter den Bedingungen einer inadäquaten (unvollständigen) Einlungenventilation ist nicht oder nur bedingt möglich. Aus diesem



Grund muß der Tubus zur selektiven Bronchusblockung exakt plaziert und nach Lagerung des Patienten bronchoskopisch auf seine korrekte Lage hin überprüft werden. Eine Einlungenbeatmung kann aber auch aus anatomischen Gründen unmöglich sein, z.B. bei massiven pleuralen Verwachsungen, wie man sie häufig nach Entzündungen findet und die nicht in der präoperativen bildgebenden Diagnostik erfaßt werden. So erfolgen vielfach Konvertierungen, da die Sicht- und Arbeitsbedingungen nicht den thorakoskopischen Bedingungen angepaßt sind. Selbst aus großen Zentren, wie der Mayo Clinic in Rochester, wird von Konvertierungsraten bis zu 25% berichtet (1).

Auch die mangelhafte technische Ausrüstung sowie fehlende Erfahrungen des Operators spielen in die Gruppe der möglichen technischen Probleme hinein. Die Instrumente für einen thorakoskopischen Eingriff müssen den anatomischen Besonderheiten des Thorax Rechnung tragen. Diese Instrumente sind "der Schlüssel für eine sichere und erfolgreiche" Operation (38). Zur Standardausrüstung gehören:

### *1. Das Video-Equipment*

Empfohlen werden hier zwei Monitore, damit Operateur und Assistent eine adäquate Kontrolle über das operative Geschehen haben. Die Optik (10mm Endoskop) sollte nach eigener Erfahrung eine 30° Optik sein.

### *2. Trokare*

Laparoskopische Trokare sind für die thorakoskopische Chirurgie nicht geeignet. Ihre scharfe Trokarspitze kann schwerwiegende Verletzungen an der Lunge hervorrufen. Auch sind ihre Hülsen zu lang, so daß Einschränkungen im chirurgischen Handling möglich sind. Die Trokarhülsen sollten weich und ohne Gewinde sein (Verletzungsgefahr der Interkostalnerven). In der klinischen Studie stellte sich sehr schnell heraus, daß in der Regel drei Trokare völlig ausreichend sind. Die Abb. 49 zeigt die Anordnung der drei Trokare in der Pilotstudie.

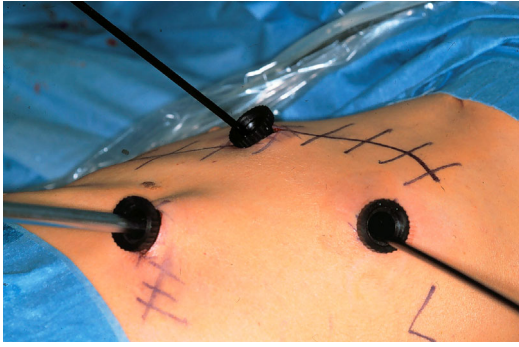


Abb. 49: Die drei in der Regel erforderlichen Trokare sind eingebracht, angezeichnet wurden die möglichen Schnitterweiterungen für den Fall einer notwendigen Konvertierung.

### *3. Instrumentarium*

Entgegen der Auffassung vieler Autoren ist der Einsatz besonders gebogener Instrumente (z.B. nach Giudicelli) nach den vorliegenden Ergebnissen nicht erforderlich. Für die von vielen favorisierte “utility thoracotomy” wurden spezielle Instrumente (Keiser-Pilling, Access Medical) entwickelt. Da die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß eine derartige Thorakotomie nicht notwendig ist, wird das spezielle bzw. konventionelle Instrumentarium auch nicht herangezogen. Außerdem birgt der Einsatz dieses Instrumentariums die Gefahr der interkostalen Nervenläsion. Weiterhin kann mit dem Instrumentarium eine direkte Kontamination der Thoraxwand z.B. mit Tumorzellen erfolgen (s. 6.8.2).

#### Endoskopischer Stapler

Der Endo-GIA (Auto-Suture) stellt hier gewissermaßen den Gold-Standard dar. Verwendung finden hauptsächlich Magazine mit 2,5 mm und 3,5 mm Klammern (für Gefäße respektive Parenchym). Als Nachteile des Staplers werden angesehen: kurze Branchen, welche u.U. mehrmaliges Nachladen erforderlich machen, eine eingeschränkte Öffnung der Branchen im Gelenk, wodurch “dickes” Gewebe nur limitiert zu stapeln ist.

Wie bereits ausgeführt, wurden Stapler verschiedener Firmen, u.a. von Ethicon (ETS-Flex 45mm), versuchsweise eingesetzt, welche längere Branchen und abwinkelbare Scharniere besitzen. Allerdings entstehen dabei wiederum eine Reihe von Problemen: entweder benötigen diese Stapler größere Trokarinzisionen (15mm), die Branchen sind zu lang (60mm) für den Thorax oder, wie aus eigenen Erfahrungen bekannt, erlauben diese Instrumente bei Abwinkelung nur eine

Bewegung um das Scharnier in einer Ebene, welches bei der Hilusdissektion nicht hilfreich ist. Entgegen der Auffassung einiger Autoren ist der starre Staplerkopf (Staplerbranchen) kein Hindernis für die thorakoskopische Lobektomie (38). Der Endo-GIA 30 verschließt sicher und suffizient alle Hilusstrukturen (s. 4.).

#### Endoskopische (Lungen)zangen

Als Ergebnis der eigenen Untersuchungen werden zum Bewegen und Halten der Lungenlappen Endo-Retract (I) und das "Paddle" empfohlen, zum direkten Anfassen der Lunge kann die Endo-Lung (Zange) genutzt werden.

#### Bergebeutel

Die problemlose Bergung des Präparates ist mit einem Endo-Catch (II) möglich und sollte zur Vermeidung einer Tumoraussaat unbedingt erfolgen (vgl. Abschnitt : „Onkologische Sicherheit und Radikalität“).

## **7. Zusammenfassung**

Die Hypothesen der vorgelegten Arbeit lauteten, daß

1. Lobektomien mit dem zur Verfügung stehenden endoskopischen Instrumentarium komplett thorakoskopisch durchgeführt,
2. thorakoskopische Lobektomien den derzeitigen Anforderungen an eine onkologisch adäquate Chirurgie gerecht und
3. durch ein geschultes Team mit vertretbarer Morbidität und Mortalität in den klinischen Alltag eingeführt werden können sowie Vorteile für den Patienten bieten.

Die ersten beiden Hypothesen wurden im Rahmen der Phase I-Evaluation bestätigt. Es wurde eine thorakoskopische Lobektomie entwickelt, welche den derzeit gültigen onkologischen Leitlinien zur operativen Therapie eines Bronchialkarzinoms entspricht. Damit wurde weltweit zum ersten Mal gemäß den Regeln der „Good Clinical Practice“ der Nachweis erbracht, daß die Radikalität und Sicherheit bezüglich der adäquaten Tumoresektion inklusive Lymphadenektomie thorakoskopisch der konventionellen Operation gleichwertig ist.

Dieses Ergebnis war Voraussetzung für die Einführung der Operationstechnik in den klinischen Alltag. Die dritte Hypothese wurde in der Phase II-Evaluation bestätigt, die erreichte Morbidität und Mortalität war in der Gruppe der thorakoskopischen Lobektomien im Vergleich zum konventionellen Verfahren nicht erhöht. Vorteile bietet das minimal-invasive Operationsverfahren am Thorax tendenziell im Hinblick auf die postoperative Lungenfunktion, die Schmerzintensität, den Analgetikaverbrauch und die immunologisch humoralen Reaktionen. Die Rekonvaleszenz der Patienten mit einer thorakoskopischen Resektion erfolgt schneller als bei Patienten mit einer Thorakotomie.

Damit stellt die thorakoskopische Lobektomie einen klinisch relevanten Fortschritt in der Behandlung des Bronchialkarzinoms dar.

## **8. Ausblicke**

Es wurde gezeigt, daß thorakoskopische Lobektomien den onkologischen Leitlinien zur operativen Therapie des Bronchialkarzinoms gerecht und mit vertretbarer Morbidität und Mortalität in den klinischen Alltag eingeführt werden können. Thorakoskopische Lobektomien gehen in der vorliegenden Studie im Vergleich zu konventionellen Operationsverfahren tendenziell mit

1. einer verbesserten postoperativen pulmonalen Funktion,
2. einer Reduktion der postoperativen Schmerzen und des Analgetikabedarfes,
3. geringeren Auswirkungen auf das Immunsystem,
4. weniger ausgeprägten Entzündungsreaktionen
5. und einer schnelleren Rekonvaleszenz  
einher.

Die in der Pilotstudie festgestellten möglichen Vorteile für die Patienten sollen somit nun Gegenstand prospektiv-randomisierter Studien im Rahmen der Phase IIIA-Untersuchungen werden.

## **9. Literatur**

1. Allen, M.S. und Pairolero, P.C.  
Inadequacy, Mortality, and Thoracoscopy  
Ann Thorac Surg 1995, 59: 6
2. Allendorf, J.D.F.; Bessler, M.; Kayton, M.L.; Oesterling, S.D.; Treat, M.R.;  
Nowygrod, R.; Whelan, L.  
Increased Tumor Establishment and Growth After laparotomy vs laparoscopy in a  
Murine Model  
Arch Surg 1995, 130: 649-653
3. Asamura, H.; Nakayama, H.; Kondo, H.; Tsuchiya, R.; Shimosato, Y.; Naruke, T.  
Lymph Node Involvement, Recurrence, and Prognosis In Resected Small,  
Peripheral, Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Are These Carcinomas Candidates  
for Video-Assisted Lobectomy?  
J Thorac Cardiovasc Surg 1996, 111: 1125-1134
4. Asamura, H.; Nakayama, H.; Kondo, H.; Tsuchiya, R.; Naruke, T.  
Lobe-Specific Extent of Systematic Lymph Node Dissection for Non-Small Cell  
Lung Carcinomas According to a Retrospective Study of Metastasis and Prognosis  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1102-1111
5. Asamura, H.  
Thoracoscopic Procedures for Intrathoracic Diseases: The Present Status  
Respirology 1999; 4: 9-17
6. Aubert, A.; Chaffanjon, P.; Peoch, M.; Brichon, P.Y.  
Chest Wall Implantation of a Mediastinal Liposarcoma after Thoracoscopy  
Ann Thorac Surg 2000; 69: 1579-1580
7. Beecher, H.K.  
Effect of Laparotomy on Lung Volume: Demonstration of a New Type of  
Pulmonary Collapse  
J Clin Invest 1932; 12 : 651-658
8. Bhatnagar, N.K. und Berndt, S.  
A Solution to Prolonged Air Leak After Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy  
Ann Thorac Surg 1995, 59: 260-261
9. Bollen, E.C.M.; van Duin, C.J.; Theunissen, P.H.M.H.; v.'t Hof-Grootenboer, B.E.,  
and Blijham, G.H.  
Mediastinal Lymph Node Dissection in Resected Lung Cancer: Morbidity and  
Accuracy of Staging  
Ann Thorac Surg 1993, 55: 961-966

10. Brunelli, A.; Fianchini, A.; Xiume, F.; Gesuita, R.; Mattei, A.; Carle, F.  
Evaluation of the POSSUM Scoring System in Lung Surgery  
Thorac Cardiovasc Surgeon 1998, 46: 141-146
11. Buhr, J.; Hürtgen, M.; Heinrichs, C.M.; Weimar B.; Morr, H.; Schwemmle, K.  
Tumordissemination nach thoroskopischer Resektion von malignen  
Lungenrundherden  
Chirurg 1996, 67: 81-85
12. Casadio, C.; Giobbe, R.; Cianci, R.; Molinatti, M.; Oliaro, A.; Maggi, G.  
Videothoracoscopy and Video-Assisted Small Thoracotomy for the Treatment of  
Pulmonary Malignancies  
J Cardiovasc Surg 1994; 35 : 445-448
13. Cassina, P.C.; Jülke, M. and Weder, W.  
Thoracoscopic Mediastinal Lymph Node Dissection : an Experimental Study in  
Pigs  
Eur J Cardio-thorac Surg 1995; 9 : 544-547
14. Champion, J.K.  
Comparison of Minimally Thoracoscopy Versus Open Thoracotomy for Staging  
Lung Cancer  
Int Surg 1996; 81 : 235-236
15. Ciriaco, P.; Mazzone, P.; Canneto, B.; Zannini, P.  
Supraventricular Arrhythmia Following Lung Resection for Non-Small Cell Lung  
Cancer and its Treatment with Amiodarone  
Euro J Cardio Thorac Surg 2000; 18: 12-16
16. Craig, S.R. und Walker, W.S.  
Potential Complications of Vascular Stapling in Thoracoscopic Pulmonary  
Resection  
Ann Thorac Surg 1995; 59: 736-738
17. Craig, D.B.  
Postoperative Recovery of Pulmonary Function  
Anesthesia and Analgesia 1981; 60: 46-52
18. Dajczman, E.; Kreisman, H.; Wolkove, N.  
Long Term Postthoracotomy Pain  
Chest 1991; 99 : 270-274
19. De Letter, J.; Proot, L.  
Thoracoscopic Assisted Lobectomy  
Surg Laparosc Endosc 1995; 5 : 12-16
20. Deslauriers, J.; Ginsberg, R.J.; Piantadosi, S; Fournier, B.  
Prospective Assessment of 30-Day Operative Morbidity for Surgical Resections in  
Lung Cancer  
Chest 1994, 106 / Supplement: 329-330

21. Deslauriers, J. and Grégoire, J.  
Surgical Therapy of Early Non-Small Cell Lung Cancer  
Chest 2000; 117: 104-109
22. Dienemann, H.; Trainer, C.; Hoffmann, H.; Bülzebruck, H.; Muley, T.; Kayser, K.; Vogt-Moykopf, I.  
Inkomplette Resektionen bei Bronchialkarzinom: Morbidität und Prognose  
Chirurg 1997, 68: 1014-1019
23. Dienemann, H.; Hoffmann, H. and Koebe, H.-G.  
Technik und Rationale der Lymphknotendisektion bei Bronchialkarzinom  
Chirurg 1998; 69 : 412-417
24. Dieter, R.A. und Kuzycz, G.B.  
Complications and Contraindications of Thoracoscopy  
Int Surg 1997 , 82: 232-239
25. Downey, R.J.  
Complications after Video-Assisted Thoracic Surgery  
Chest Surg Clin North Am 1998; 8: 907-917
26. Duque, J.L.; Ramos, G.; Castrodeza, J.; Cerezal, J.; Castanedo, M.; Yuste, M.G.; Heras, F. et al.  
Early Complications in Surgical Treatment of Lung Cancer: A Prospective, Multicenter Study  
An Thorac Surg 1997, 63: 944-950
27. Eckersberger, F.  
Leitlinien zur Minimal-Invasiven Chirurgie in der onkologischen Thoraxchirurgie  
Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongreßbericht 1997) 246-250
28. Endo, C.; Sagawa, M.; Sato, M.; Sakurada, A.; Aikawa, H.; Takahashi, S.; Usuda, K. et al.  
What Kind of Hilar Lung Cancer Can Be a Candidate for Segmentectomy With Curative Intent?: Retrospective Clinicopathological Study of Completely Resected Roentgenographically Occult Bronchogenic Squamous Cell Carcinoma  
Lung Cancer 1998, 21: 93-97
29. Frank, M.W.; Backer, C.L.; Mavroudis, C.; Joob, A.W.  
Axillary Thoracoscopy  
Ann Thorac Surg 1998, 66: 590-591
30. Fromont, G.; Leroy, J.  
Die thorakoskopische Mittellappenresektion  
Chirurg 1992: 63 : 1050-1052
31. Fry, W.A.; Siddiqui, A.; Pensler, J.M.; Mostafavi, H.  
Thoracoscopic Implantation of Cancer With a Fatal Outcome  
Ann Thorac Surg 1995, 59: 42-45



32. Funatsu, T.; Matsubara, Y.; Ikeda, S.; Hatatenaka, R.; Hanawa, T.; Ishida, H.  
Preoperative Mediastinoscopic Assessment of N factors and the Need for  
Mediastinal Lymph Node Dissection in T1 Lung Cancer  
J Thorac Cardiovasc 1994; 108: 321-328
33. Furrer, M.; Rechsteiner, R.; Eigenmann, V.; Signer, C.; Althaus, U. and Ris, H.B.  
Thoracotomy And Thoracoscopy: Postoperative Pulmonary Function, Pain and  
Chest Wall Complaints  
Euro J Cardio Thorac Surg 1997; 12: 82-87
34. Gebhard, F.T.; Becker, H.P.; Gerngross, H.; Brückner, U.B.  
Reduced Inflammatory Response in Minimal Invasive Surgery of Pneumothorax  
Arch Surg 1996; 131: 1079-1082
35. Ghiribelli, C.; Voltolini, L.; Paladini, P.; Luzzi, L.; Di Bisceglie, M.; Gotti, G.  
Treatment and Survival After Lung Resection for Non-Small Cell Lung Cancer in  
Patients With Microscopic Residual Disease at the Bronchial Stump  
Euro J Cardio Thorac Surg 1999; 16: 555-559
36. Giudicelli, R.; Thomas, P.; Lonjon, T.; Ragni, J.; Morati, N. et al.  
Video-Assisted Minithoracotomy Versus Muscle-Sparing Thoracotomy for  
Performing Lobectomy  
Ann Thorac Surg 1994; 58 : 712-718
37. Goldstraw, P.  
International Workshop on Intrathoracic Staging London, October 1996 Lung  
Cancer 1997; 18: 107-111
38. Gossot, D. und Toledo, L.  
Instrumentation for Video-Assisted Thoracic Surgery  
Int Surg 1997, 82: 24-28
39. Graham, A.N.J.; Chan, K.J.M.; Pastorino, U., and Goldstraw, P.  
Systematic Nodal Dissection in the Intrathoracic Staging of Patients with Non-  
Small Cell Lung Cancer  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999, 117: 246-251
40. Gross, M.  
Innovations in Surgery. A Proposal for Phased Clinical Trials  
J Bone Joint Surg 1993; 75-B(3): 35-353
41. Guicciardi, M.A.; Andreoni, B.; Croce, E.  
Mini-Invasive Surgery May Be Advised In Oncology  
Crit Rev Oncol Hemat 2000; 34 : 169-173
42. Haldane, J.S.; Meakins, J.L.; Priestley, J.G.  
The Effect Of Shallow Breathing  
J Physiol 1919; 52: 433-453

43. Hata, E; Troidl, H.; Hasegawa, T.  
In-vivo-Untersuchungen der Lymphdrainage des Bronchialsystems beim Menschen mit der Lymphoszintigraphie: Eine neue diagnostische Technik.  
In: Hamelmann, H.; Troidl, H.: Behandlung des Bronchialkarzinoms  
Stuttgart: Thieme-Verlag 1981, 27
44. Hata, E.; Hayakawa, K.  
Rationale for Extended Lymphadenectomy for Lung Cancer  
Theo Surg 1990; 5: 19-25
45. Hatakenaka, R.; Matsubara, Y.; Funatsu, T.; Ikeda, S.  
Atlas der Thoraxchirurgie  
München-Deisenhofen: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 1989, 222-234
46. Hazelrigg, St. R. for the  
Video Assisted Thoracic Surgery Study Group Data  
Ann Thorac Surg 1993; 56: 1039-1044
47. Hoffmann, T.H. and Randsell, H.T.  
Comparison of Lobectomy and Wedge Resection for Carcinoma of the Lung  
J Thorac Cardiovasc Surg 1980, 79: 211-217
48. Inderbitzi, R.; Furrer, M.; Striffeler, H.; Altermatt H.-J.; Althaus, U.  
Die thorakoskopische Lobektomie im Tiermodell  
Chirurg 1993, 64: 324-328
49. Ishida, T.; Yano, T.; Maeda, K.; Kaneko, S.; Tateishi, M., and Sugimachi, K.  
Strategy for Lymphadenectomy in Lung Cancer Three Centimeters or Less in Diameter  
Ann Thorac Surg 1990, 50: 708-713
50. Iwasaki, A.; Shirakusa, T.; Kawahara, K.; Yoshinaga, Y.; Okabayashi, K., and Shiraishi, T.  
Is Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Suitable for Resection of Primary Lung Cancer ?  
J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 45 : 13-15
51. Iwasaki, M.; Nishiumi, N.; Maitani, F.; Kaga, K.; Ogawa, J.; Inoue, H.  
Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer Using the Two Small Skin Incisional Method  
J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 37 : 79-81
52. Izbicki, J.R.; Passlick, B.; Karg, O.; Bloechle, Ch.; Pantel; K.; Knoefel, W.T. and Thetter, O.  
Impact of Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy on Tumor Staging in Lung Cancer  
Ann Thorac Surg 1995; 59 : 209-214

53. Izbicki, J.R.; Thetter, O.; Habekost, M.; Karg, O.; Passlick, B.; Kubuschok, B.; Busch, C.; Haeussinger, K.; Knoefel, K.; Pantel, K.; Schweiberer, L.  
Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Non-Small Cell Lung Cancer : a Randomized Trial  
Br. J. Surg. 1994; 81 : 229
54. Jacobi, C.A.; Sabat, R.; Ordemann, J.; Wenger, F.; Volk, H.D.; Müller, J.M.  
Peritoneale Instillation von Tauroidin und Heparin zur Verhinderung von intraperitonealem Tumorwachstum und Trokarmetastasen bei laparoskopischen Operationen im Rattenmodell  
Langenbecks Arch Chir 1997 382 [Suppl]: 31-36
55. Jensik, R.J.; Faber, L.P.; Milloy, F.G. et al.  
Segmental Resection for Lung Cancer : A Fifty-Year Experience  
J Thorac Cardiovasc 1973; 66: 563-572
56. Johnstone, P.A.; Rohde, D.C.; Swartz, S.E.; Fetter, J.E.; Wexner, S.D.  
Port Side Recurrences After Laparoscopic and Thoracoscopic Procedures in Malignancy  
J Clin Oncol 1996, 14: 1950-1956
57. Kaga, K.; Nishiumi, N.; Iwasaki, M.; Inoue, H.  
Thoracoscopic Diagnosis And Treatment Of Mediastinal Masses: Usefulness Of The Two Windows Method  
J Cardiovasc Surg 1999, 40: 157-160
58. Kaiser, L.R. und Bavaria, J.E.  
Complications of Thoracoscopy  
Ann Thorac Surg 1993, 56: 796-798
59. Kaseda, S.; Hangai, N; Yamamoto; S. and Kitano, M.  
Lobectomy With Extended Lymph Node Dissection by Video-Assisted Thoracic Surgery for Lung Cancer  
Surgical Endoscopy 1997; 11 : 703-706
60. Kirby, T.J. and Rice, T.W.  
Thoracoscopic Lobectomy  
Ann Thorac Surg 1993; 56 : 784-786
61. Kirby, T.J.; Mack, M.J.; Landreneau, R.J.; Rice, T.W.  
Initial Experience With Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy  
Ann Thorac Surg 1993; 56 : 1248-1253
62. Kodama, K.; Doi, O.; Higashiyama, M.; Yokouchi, H.  
Intentional Limited Resection for Selected Patients With T1N0M0 Non-Small-Cell Lung Cancer: A Single-Institution Study  
J Thorac Cardiovasc Surg 1997, 114: 347-353

63. Kohno, T.; Murakami, T.; Wakabayashi, A.  
Anatomic Lobectomy Of The Lung By Means Of Thoracoscopy  
J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105 : 729-731
64. Kondo, T.; Sagawa, M.; Tanita, T.; Sato, M.; Ono, S. et al.  
Is Complete Systematic Nodal Dissection by Thoracoscopic Surgery possible? A  
Prospective Trial of Video-Assisted Lobectomy for Cancer of the Right Lung  
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1998, 116: 651-652
65. Korst, R.J.; Ginsberg, R.J.  
Appropriate Surgical Treatment of Resectable Non-small-cell Lung Cancer  
World J Surg 2001; 25: 184-188
66. Krasna, M.J.  
Complications of Thoracoscopy  
Ann Thorac Surg 1996; 61: 1066-1069
67. Kremer, K. und Platzer, W.  
Chirurgische Operationslehre: Spezielle Anatomie, Indikationen, Technik,  
Komplikationen, Band 2: Thorax  
Stuttgart; New York: Thieme 1991
68. Landreneau, R.J.; Hazelrigg, S.T.R.; Mack, M.M.; Fitzgibbon, L.D.; Dowling, R.D.;  
Acuff, T.E.; Keenan, R.J., and Ferson, P.F.  
Thoracoscopic Mediastinal Lymph Node Sampling : Useful for Mediastinal Lymph  
Node Stations Inaccessible by Cervical Mediastinoscopy  
The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1993, 106: 554-558
69. Landreneau, R.J., Mack, M.J.; Hazelrigg, S.R.; Naunheim, K.; Dowling, R.D.;  
Ritter, P.; Magee, M.J.; Nunchuck, S.; Keenan, R.J.  
Prevalence of Chronic Pain After Pulmonary Resection by Thoracotomy Or  
Video-Assisted Thoracic Surgery  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107 : 1079-1086
70. Landreneau, R.J.; Hazelrigg, S.R.; Mack, M.J.  
Differences In Postoperative Pain, Shoulder Function, And Morbidity Between  
Video-Assisted Thoracic Surgery And Lateral Thoracotomies  
Ann Thorac Surg 1993; 56 : 1285-1289
71. Landreneau, R.J.; Sugarbaker, D.J.; Mack, M.J.; Hazelrigg, S.R.; Luketich, J.D.;  
Fetterman, L.; Liptay, M.J. et al.  
Wedge Resection Versus Lobectomy for Stage I (T1N0M0) Non-Small-Cell Lung  
Cancer  
J thorac Cardiovasc Surg 1997, 113: 691-700
72. Landreneau, R.J.; Wiechmann, R.J., Hazelrigg, S.T.R.; Mack, M.J.; Keenan, R.J.,  
and Ferson, P.F.  
Effect of Minimally Invasive Thoracic Surgical Approaches on Acute and Chronic  
Pain  
Chest Surg Clin North Am 1998; 8: 891-906

73. Lewis, R. J.; Caccavale, R.J.; Sisler, G.E. and Mackenzie; J.W.  
One Hundred Consecutive Patients Undergoing Video-Assisted Thoracic Operations  
Ann Thorac Surg 1992; 54 : 421-426
74. Lewis, R.J.  
The Role of Video-Assisted Thoracic Surgery for Carcinoma of the Lung: Wedge Resection to Lobectomy by Simultaneous Individual Stapling  
Ann Thorac Surg 1993, 56: 762-768
75. Lewis, R. J. Simultaneously Stapled Lobectomy: A Safe Technique for Video-Assisted Thoracic Surgery  
J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109 : 619-625
76. Lewis, R.J.; Caccavale, R.J.; Sisler, G.E.; Bocage, J.-P.  
Does VATS Favor Seeding of Carcinoma of the Lung More Than a Conventional Operation  
Int Surg 1997, 82: 127-130
77. Lewis, R.J.  
Ongoing Prospective Study of Extended Segmentectomy for Small Lung Tumors  
Ann Thorac Surg 1999, 67: 1540-1541
78. Lewis, R.J.  
Is Radical Lymphadenectomy A Valid Oncologic Procedure?  
Euro J Cardio Thorac Surg 1999; 16: 11-12
79. Linder, A.; Friedel, G.; Toomes, H.  
Stellenwert der operativen Thorakoskopie in der Thoraxchirurgie  
Chirurg 1994; 65 : 687-692
80. Loddenkemper, R.; Gabler, A.; Göbel, D.  
Criteria of Functional Operability in Patients With Bronchial Carcinoma: Preoperative Assessment of Risk And Prediction of Postoperative Function  
Thorac Cardiovasc Surgeon 1983, 31: 334-337
81. Loddenkemper, R.  
Thoracoscopy - State of The Art  
Eur Respir J 1998, 11: 213-221
82. Lung Cancer Study Group Prepared by Robert J. Ginsberg and Lawrence V. Rubinstein  
Randomized Trial of Lobectomy Versus Limited Resection for T1 N0 Non-Small Cell Lung Cancer  
Ann Thorac Surg 1995, 60: 615-623

83. Lung Cancer Study Group Prepared by Thomas, P.A.; Piantadosi, St., and Mountain, C.F.  
Should Subcarinal Lymph Nodes Be Routinely Examined In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer?  
J Thorac Cardiovasc Surg 1988, 95: 883-887
84. Mack, M.J.; Scruggs, G.R.; Kelly, K.H.; Shennib, H.; Landreneau, R.J.  
Video-Assisted Thoracic Surgery: Has Technology Found its Place?  
Ann Thorac Surg 1997; 64: 211-215
85. Martini, N. and Flehinger, B.J.  
The Role of Surgery in N2 Lung Cancer  
Surg Clin North Am 1987; 67 : 1037-1049
86. Martini, N.; Rusch, V.W.; Bains, M.S.; Kris, M.G.; Downey, R.J.; Flehinger, B.J.; Ginsberg, R.J.  
Factors Influencing Ten-Year Survival In Resected Stages I To IIIA Non-Small Cell Lung Cancer  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999, 117: 32-38
87. Matthews, M.J.; Kanhouwa, S.; Pickren, J.; Robinette, D.  
Frequency of Residual and Metastatic Tumor in Patients Undergoing Curative Surgical Resection for Lung Cancer  
Cancer Chemoth Rep 1973; 4: 63-67
88. McCarthy, J.F.; Hurley, J.P.; Wood, A.E.  
The Diverse Potential of Thoracoscopic Assisted Surgery  
Int surg 1997, 82: 29-31
89. McKenna, R.  
Lobectomy by Video-Assisted Thoracic Surgery with Mediastinal Node Sampling for Lung Cancer  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994, 107 : 879-882
90. McKenna, R.  
VATS Lobectomy With Mediastinal Lymph Node Sampling Or dissection  
Chest Surg Clinics North America 1995, 5: 223-232
91. McKenna, R.J.; Wolf, R.K.; Brenner, M.; Fischel, R.J.; Wurnig, P.  
Is Lobectomy by Video-Assisted Thoracic Surgery an Adequate Cancer Operation?  
Ann Thorac Surg 1998, 66: 1903-1908
92. Migliore, M.  
Thoracoscopic Surgery, Video-Thoracoscopic Surgery, or VATS: A Confusion in Definition  
Ann Thorac Surg 2000; 69: 1990-1991

93. Morikawa, T.; Katoh, H.; Takeuchi, E., and Ohbuchi, T.  
Technical Feasibility of Video-Assisted Lobectomy with Radical  
Lymphadenectomy for Primary Lung Cancer  
Surgical Laparoscopy & Endoscopy 1998, 8 : 466-473
94. Motta, G.; Spinelli, E.; Nahum, M.A.; Test, T.; Carbone, E. Flocchini, G.P.  
The New International Staging System for Lung Cancer. Evolution of the System  
and Concerned Remarks  
Ann Ital Chir 1999; LXX, 6: 825-828
95. Müller, J.M.  
Videoendoskopische Chirurgie: Eine Standortbestimmung  
Dt Ärztebl 1999; 96: A-1779-1785 [Heft 26]
96. Nakakuki, S.  
Bronchial Tree, Lobular Division and Blood Vessels of the Pig Lung  
J Vet Med Sci 1994, 56: 685-689
97. Nakanishi, R.; Mitsudomi, T. and Osaki, T.  
Combined Thoracoscopy and Mediastinoscopy for Evaluation of Mediastinal  
Lymph Node Metastasis in Left Upper Lobe Lung Cancer  
J Cardiovasc Surg 1994; 5 : 347-349
98. Naruke, T.; Goya, T.; Tsuchiya, R.; Suemasu, K.  
The Importance of Surgery to Non-Small Cell Carcinoma of Lung with Mediastinal  
Lymph Node Metastasis  
Ann Thorac Surg 1988; 46 : 603-609
99. Naruke, T.  
Significance of Lymph Node Metastases in Lung Cancer Seminars in Thoracic  
and cardiovasc  
Surg 1993, 5: 210-218
100. Naruke, T.; Tsuchiya, R.; Kondo, H.; Nakayama, H.; Asamura, H.  
Lymph Node Sampling in Lung Cancer: How Should It Be Done?  
Euro J Cardio Thorac Surg 1999; 16: 17-24
101. Neustein, St., M.; Kahn, P.; Krellenstein; D.J.; Cohen, E.  
Incidence of Arrhythmias After Thoracic Surgery: Thoracotomy Versus Video-  
Assisted Thoracoscopy  
J Cardiothoracic Vascular Anesthesia 1998, 12: 659-661
102. Nickel, R.; Schummer, A.; Seiferle, E.  
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere  
Berlin und Hamburg: Verlag Paul Parey 1982, Band II, 5. Auflage, 260-263
103. Okada, M.; Tsubota, N.; Yoshimura, M.; Miyamoto, Y.; Matsuoka, H.  
Prognosis Of Completely Resected pN2 Non-Small Cell Lung Carcinomas:  
What Is The Significant Node That Affects Survival?  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999, 118: 270-275

104. Okada, M.; Yoshikawa, K.; Hatta, T.; Tsubota, N.  
Is Segmentectomy With Lymph Node Assessment an Alternative To Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer of 2 Cm Or Smaller ?  
Ann Thorac Surg 2001; 71: 956-960
105. Passlick, B. und Thetter, O.  
Lymphknotendokumentation und Lymphadenektomie bei Bronchialkarzinomen  
Chirurg 1997, 68: 601-605
106. Pasteur, W.  
Active Lobar Collapse Of The Lung After Abdominal Operations: A Contribution To The Study Of Postoperative Lung Complications  
Lancet 1910; 2 : 1080-1083
107. Patterson, G.A.; Piazza, D.; Pearson, F.G. et al.  
Significance of Metastatic Disease in Subaortic Lymph Nodes  
Ann Thorac Surg 1987; 43: 155-159
108. Pearson, F.G.  
Non-Small Cell Cancer, Role of Surgery for Stages I-III  
Chest 1999; 116: 500-503
109. Poulin, E. C. and Labbé, R.  
Fully Thoracoscopic Pulmonary Lobectomy And Specimen Extraction Through Rib Segment Resection  
Surgical Endoscopy 1997; 11 : 354 -358
110. Reid, S.E.; Kaufman, M.W.; Murthy, S.; Scanton, E.F.  
Perioperative Stimulation of Residual Cancer Cell Promotes Local and Distant Recurrence of Breast Cancer  
J Am Coll Surg 1997; 185: 290-306
111. Riquet, M.; Hidden, G.; Debesse, B.  
Direct Lymphatic Drainage of Lung Segments to the Mediastinal Nodes  
J thorac cardiovasc Surg 1989, 97: 623-632
112. Romano, P.S. and Mark, D.H.  
Patient and Hospital Characteristics Related to In-Hospital Mortality after Lung Cancer Resection  
Chest 1992, 101: 1332-1337
113. Rossi, L.; Litwin, D.E.; Gowda, K.  
Anatomic Thoracoscopic Lobectomy (ATL) Without Minithoracotomy : Preliminary Experience  
Surg Laparosc Endosc 1996; 6 : 49-55
114. Roviario, G.; Varoli, F.; Rebuffat, C.; Vergani, C.; Maciocco, M.; Scalambra, S.M.; Sonnino, D., and Gozi, G.  
Videothoroscopic Staging and Treatment of Lung Cancer  
Ann Thorac Surg 1995; 59 : 971-974



115. Rubin, J. W.; Finney, N.R.; Borders, B.M.; Chauvin, E.J.  
Intrathoracic Biopsies, Pulmonary Wedge Excision, and Management of Pleural Disease: Is Video-Assisted Closed Chest Surgery the Approach of Choice?  
Am Surg 1994; 60 : 860-863
116. Salzer, G. M.; Klingler, P.; Klingler, A.; Unger, A.  
Pain Treatment After Thoracotomy: Is it a Special Problem?  
Ann Thorac Surg 1997; 63 : 1411-1414
117. Sauerbruch, F.  
Die Chirurgie der Brustorgane, 1. Band: Die Erkrankungen der Lunge  
Berlin: Verlag von Julius Springer <sup>2</sup> 1920, 246
118. Schildberg, F.W.; Dienemann, H.; Hoffmann, H.  
Lymphadenektomie bei Bronchialkarzinom: Fakten und Fiktion  
Zentralbl Chir 1996, 121: 96-101
119. Schinkel, C.; Müller, C.; Reinmiedl, J.; Hoffmann, H.; Zimmer, S.; Dienemann, H. and Fürst, H.  
Mediastinal Lymph Node Infiltration in Non-small Cell Lung Cancer and its Role in Curative Surgery  
Scand Cardiovasc J 1999; 33: 286-288
120. Schinkel, C.; Dienemann, H.; Reinmiedl, J.; Hoffmann, H.; Müller, C. und Schildberg, F.W.  
Verteilungsmuster und Befall regionärer Lymphknoten bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom  
Chirurg 1999; 70: 179-183
121. Schirren, J.; Trainer, S.; Schneider, P.; Hendricks, H.; Müller, K.-M. and Vogt-Moykopf, I.  
Sind videoassistierte thorakoskopische Resektionsverfahren in der onkologischen Chirurgie vertretbar?  
Chirurg 1994; 65 : 664-670
122. Schirren, J.; Richter, W.; Schneider, P., Vogt-Moykopf, I.  
Grundlagen und Ergebnisse der systematischen Lymphknotendisektion beim operierten Bronchialcarzinom  
Chirurg 1996, 67: 869-876
123. Schwenk, W.; Böhm, B.; Witt, B.; Junghans, T.; Gründel, K.; Müller, J.M.  
Pulmonary Function Following Laparoscopic or Conventional Colorectal Resection: a Randomized Controlled Evaluation  
Arch Surg 1999; 134 (1): 6–12
124. Schwieger, I.; Gamulin, Z.; Suter, P.M.  
Lung Function During Anesthesia and Respiratory Insufficiency in the Postoperative Period: Physiological and Clinical Implications  
Acta Anaesthesiol Scand 1989; 33: 527-534

125. Sekine, Y.; Miyata, Y.; Yamada, K.; Yamada, H.; Yasukawa, T. et al.  
Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Does Not Deteriorate Postoperative Pulmonary Gas Exchange In Spontaneous Pneumothorax Patients  
Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 48-53
126. Semik, M.; Riesenbeck, D.; Rübe, C.; Thomas, M.; Trösch, F. et al.  
Das Lymphknoten-Metastasierungsmuster des lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) im Stadium III – Primärstaging – Befunde einer Phase III-Therapieoptimierungs-Studie
127. Shennib, H. A. F.; Landreneau, R.; Mulder, D.; Mack, M.  
Video-Assisted Thoracoscopic Wedge Resection of T1 Lung Cancer in High-Risk Patients  
Ann of Surgery 1993; 218 : 555-560
128. Shennib, H.  
Sublobar Resection for Lung Cancer  
Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 61-63
129. Sonett, J.R.  
VATS and Thoracic Oncology: Anathema or Opportunity  
An Thorac Surg 1999, 68: 795-796
130. Spaggiari, L.; Carbognani, P.; Solli, P.; Rusca, M.  
A Standard Muscle-Sparing Utility Thoracotomy for VATS Procedures  
J Cardiovasc Surg 1999, 40: 597-601
131. Spitzer, S.; Kieseewtter, H.; Bach, R.; Gutensohn J.; Jung, F. et al.  
Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice). Neuorientierung der klinischen Forschung  
Dtsch Med Wschr 1993; 118: 838-843
132. Stamatis; G. und Fechner, S.  
Die videothorakoskopische Lobektomie  
Chirurg 1996; 67 : 425-435
133. Stammberger, U.; Steinacher, C.; Hillinger, S.; Schmid, R.A.; Kinsberger, T.; Weder, W.  
Early and Long-Term Complaints Following Video-Assisted Thoracoscopic Surgery: Evaluation in 173 Patients  
Eur J Cardio-Thorac Surg 2000; 18: 7-11
134. Stoelben, E.; Wehrmann, U.; Ockert, D.; Saeger, H.-D.  
VATS: Möglichkeiten und Grenzen chirurgischer Therapie maligner Lungenerkrankungen  
Zentralbl Chir 1998, 123: 1129-1133

135. Sugi, K.; Nawata, K.; Fujita, N.; Ueda, K.; Tanak, T.; Matsuoka, T.; Kaneda, Y.; Esato, K.  
Systematic Lymph Node Dissection for Clinically Diagnosed Peripheral Non-Small Lung Cancer Less Than 2 cm in Diameter  
World J. Surg. 1998; 22 : 290-295
136. Sugi, K.; Kaneda, Y.; Nawaia, K.; Fujita, N.; Ueda, K.; Nawata, S.; Esaio, K.  
Cost Analysis for Thoracoscopy: Thoracoscopic Wedge Resection and Lobectomy  
Surgery Today 1998, 28: 41-45
137. Sugi, K.; Kaneda, Y.; Esato, K.  
Video-assisted Thoracoscopic Lobectomy Achieves a Satisfactory Long-term Prognosis in Patients with Clinical Stage IA Lung Cancer  
World J Surg 2000; 24: 27-31
138. Sugiura, H.; Morikawa, T.; Kaji, M.; Sasamura, Y.; Kondo, S.; Katoh, H.  
Long-Term Benefits for the Quality of Life After Video-Assisted Thoracoscopic in Patients With Lung Cancer  
Surg Lap Endosc 1999; 9: 403-408
139. Sung, S.W.; Kim, J.S.  
Thoracoscopic Procedures for a Pulmonary Diseases  
Respirology 1999; 4: 19-29
140. Suzuki, K.; Nagai, K.; Yoshida, J.; Nishimura, M.; Takahashi, K.; Nishiwaki, Y.  
The Prognosis Of surgically Resected N2 Non-Small Lung Cancer: The Importance Of Clinical N Status  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999, 118: 145-153
141. Takizawa, T.; Haga, M.; Yagi, N.; Terashima, M.; Uehara, H.; Yokoyama, A.; Kurita, Y.  
Pulmonary Function After Segmentectomy For Small Peripheral Carcinoma Of The Lung  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999, 118: 536-541
142. Tsubota, N.; Ayabe, K.; Doi, O.; Mori, T.; Namikawa, S.; Taki, T.; et al.  
Ongoing Prospective Study of Segmentectomy for Small Lung Tumors  
Ann Thorac Surg 1998, 66: 1787-1790
143. Tsuchiya, R.  
The Complete Hilar-Mediastinal Lymph Node Dissection  
Ann Ital Chir 1999; LXX 6: 887
144. Tschernko, E.M.; Hofer, S.; Bieglmayr, C.; Wisser, W.; Haider, W.  
Early Postoperative Stress – Video-Assisted Wedge Resection/Lobectomy vs Conventional Axillary Thoracotomy  
Chest 1996; 109: 1636-1642

145. Walker, W. S.; Carnochan, F.M.; Pugh, G.C.  
Thoracoscopic Pulmonary Lobectomy: Early Operative Experience and Preliminary Clinical Results  
J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 111-117
146. Walker, W.S.; Carnochan, F.M.; Tin, M.  
Thoracoscopic Assisted Pulmonary Lobectomy  
Thorax 1993; 48: 921-924
147. Walker, W. S.; Pugh, G.C.; Craig, S.R.; Carnochan, F.M.  
Continued Experience With Thoracoscopic Major Pulmonary Resection  
Int Surg 1996; 81 : 255-258
148. Walker, W. S.; Craig, S. R.  
Video-Assisted Thoracoscopic Pulmonary Surgery-Current Status and Potential Evolution  
Eur J Cardio-thorac Surg 1996; 10 : 161-167
149. Waller, D.A.; Forty, J.; Morritt, G.N.  
Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Spontaneous Pneumothorax  
Ann Thorac Surg 1994; 58: 327-376
150. Walsh, G.L. und Nesbitt, J.C.  
Tumor Implants After Thoracoscopic Resection of a Metastatic Sarcoma  
Ann thorac Surg 1995, 59: 215-216
151. Wang, J.; Olak, J.; Ultmann, R.E.; Ferguson, M.K.  
Assessment of Pulmonary Complications After Lung resection  
Ann Thorac Surg 1999, 67: 1444-1447
152. Warren, W.H.; Faber, L.P.  
Segmentectomy Versus Lobectomy in Patients With Stage I Pulmonary Carcinoma  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994, 107: 1087-1094
153. Watanabe, Y.; Shimizu, J.; Oda, M.; Hayashi, Y.; Takuzawa, Y. et al.  
Improved Survival in Left Non-Small Cell N2 Lung Cancer After More Extensive Operative Procedure  
Thorac Cardiovasc Surg 1991; 39: 89-94
154. Williams; C.D.; Brennowitz, J.B.  
Ventilatory Patterns After Vertical and Transverse Upper Abdominal Incisions  
Am J Surg 1975; 130: 725-728
155. Wu, J.; Ohta, Y.; Minato, H.; Tsunezuka, Y.; Oda, M., Watanabe, Y.; Watanabe, G.  
Nodal Occult Metastasis in Patients With Peripheral Lung Adenocarcinoma of 2.0 Cm or Less in Diameter  
Ann Thorac Surg 2001; 71: 1772-1777

156. Yamato, Y.; Tsuchida, M.; Watanabe, T.; Aoki, T.; Koizumi, N.; Umezu, H.; Hayashi, J.  
Early Results Of A Prospective Study Of Limited Resection For  
Bronchioloalveolar Adenocarcinoma Of The Lung  
Ann Thorac Surg 2001; 71: 971-974
157. Yano, T.; Yokohama, H.; Inoue, T. et al.  
Surgical Results and Prognostic Factors of Pathologic N1 Disease in Non-Small-Cell Carcinoma of The Lung. Significance of N1 Level : Lobar or Hilar Nodes.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 1398-1402
158. Yim, P.C. und Ho, J.K.S.  
Malfunctioning of Vascular Staple Cutter During Thoracoscopic Lobectomy  
J Thorac Cardiovasc Surg 1995, 109: 1252
159. Yim, A.P.C.; Liu, H.-P.  
Complications and Failures of Video-Assisted Thoracic Surgery: Experiences From Two Centers in Asia  
Ann Thorac Surg 1996; 61: 538-541
160. Yim, A.P.C.  
Cost-effectiveness of Thoracoscopy. The Asian Perspective  
Int Surg 1997, 82: 32-33
161. Yim, A.P.C.; Landreneau, R.J.; Izzat, M.B.; Fung, A.L.K.; Wan, S.  
Is Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy a Unified Approach?  
Ann Thorac Surg 1998, 66: 1155-1158
162. Yim, A.P.; Wan, S.; Lee, T.W.; Arifi, A.A.  
VATS Lobectomy Reduces Cytokine Responses Compared With Conventional Surgery  
Ann Thorac Surg 2000; 70: 243-247
163. Yim, A.P.C.; Lee, T.W.; Izzat, M.B.; Wan, S.  
Place of Video-thoracoscopy in Thoracic Surgical Practice  
World J Surg 2001; 25: 157-161

## **10. Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. J. M. Müller, Direktor der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité, der meine Studien jederzeit unterstützt und meine Ausbildung zur Fachärztin für Chirurgie gefördert hat. Ohne seine stete Unterstützung wären die hier vorgestellten Studien nicht möglich gewesen.

Meinen besonderen Dank möchte ich weiterhin Herrn Prof. Dr. med. M. Walter, Stellvertretender Klinikdirektor und Leiter der Thoraxchirurgie an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité und Herrn PD Dr. med. B. Ablaßmaier, Oberarzt an der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Charité, aussprechen, die mich beide bei der Durchführung und Auswertung der Studien unterstützten.

Den Mitarbeitern der Abteilung für Experimentelle Chirurgie Campus Charité Mitte, Frau Führer und Frau A. Strobel danke ich für die Hilfe bei den tierexperimentellen Untersuchungen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. F. Anderhuber, Direktor des Institutes für Anatomie an der Universität in Graz, Österreich und seinen Mitarbeitern, für die Erlaubnis zur Durchführung der chirurgisch-anatomischen Untersuchungen.

Der Firma Tyco Healthcare / Auto-Suture ® (United States Surgical Corporation, Norwalk, Connecticut, 06856 USA) danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und die Ermöglichung der Hospitation im A.S.E. Continuing Education Center Elacourt, Frankreich. Der Firma Karl Storz-Endoskope ®, Deutschland, danke ich für die Bereitstellung der Videoendoskopischen Ausrüstung für die chirurgisch-anatomischen Untersuchungen.

Bedanken möchte ich mich bei Frau St. Kreuzer für die Anfertigung der zahlreichen Grafiken, bei Frau I. Bertram für die Fotoarbeiten sowie bei Frau Dr. F. Kuntz und Frau Dr. med. I. Skujat für die Hilfe bei der digitalen Aufarbeitung der Abbildungen.

Schließlich danke ich meinem Mann, Herrn Hanno Birken-Bertsch, für die kritischen Hinweise zum Manuskript und die Geduld, mit der er mich in den letzten Jahren begleitet und unterstützt hat. Als letztes gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und meiner Familie, ohne die all dies niemals möglich gewesen wäre.

## **Eidesstattliche Versicherung**

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift